

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du trastuzumab emtansine (Kadcyla) dans le traitement du cancer du sein au stade précoce

Médicament	Trastuzumab emtansine (Kadcyla)
Critère de remboursement demandé	Le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) en présence d'une maladie résiduelle après un traitement préopératoire à action générale. Kadcyla devrait être administré pendant 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Si Kadcyla est cessé pour cause de toxicité, le traitement peut se poursuivre avec le trastuzumab pour terminer un an de thérapie ciblant HER2.
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 25 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 2 juillet 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 3 janvier 2020
Parution de la recommandation finale	Le 22 janvier 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le trastuzumab emtansine coute 2 128,93 \$ le flacon de 100 mg et 3 406,28 \$ le flacon de 160 mg. À la posologie recommandée de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse tous les 21 jours pendant 14 cycles, le trastuzumab emtansine coute 260,65 \$ par jour ou 5 473,73 \$ par cycle de 21 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyla) dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) en présence d'une maladie résiduelle après un traitement préopératoire à action générale.</p> <p>Le traitement devrait s'étendre sur 14 cycles au maximum ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement adjuvant par le trastuzumab emtansine comparativement au trastuzumab sur la foi de la prolongation importante en pratique clinique de la survie sans maladie invasive (SSMI) et de la survie sans récurrence à distance (SSRD). Toutefois, en raison du caractère incomplet des données, il n'est pas certain de l'avantage du trastuzumab emtansine sur le trastuzumab pour ce qui est de la survie globale (SG), résultat important dans la prise de décision. En outre, le trastuzumab emtansine a un profil de toxicité maîtrisable, quoique non négligeable, et il entraîne une certaine détérioration de la qualité de vie (QV).</p> <p>Le trastuzumab emtansine comble des attentes des patientes en ce qu'il constitue une option de traitement supplémentaire qui réduit le risque de récurrence. Cependant, il ne correspond pas à leurs attentes en ce qui a trait au maintien de la QV, aux effets secondaires minimes et à une charge financière moindre.</p> <p>Au vu de l'estimation du rapport cout/utilité différentiel présentée par le promoteur et de celle du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, le CEEP conclut que le trastuzumab emtansine est rentable.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Besoin limité dans le temps chez les patientes en traitement adjuvant par le trastuzumab</p> <p>Rien n'est certain quant à savoir si les patientes traitées par le trastuzumab devraient passer ou non au T-DM1 dans ce contexte. Le Comité suggère aux provinces de s'entendre sur le moment opportun du passage d'un médicament à l'autre et sur le nombre de cycles chez les patientes qui passent du trastuzumab à T-DM1.</p> <p>Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Près de 27 200 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués en 2019 au Canada; une femme sur huit aura un cancer du sein. De 15 % à 30 % des cancers du sein sont caractérisés par une amplification/surexpression de HER2, anomalie génétique historiquement associée à une maladie d'évolution rapide et à la formation de métastases à brève échéance, en particulier au système nerveux central. Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui manifestent une réponse pathologique complète (RCp) au traitement néoadjuvant ont une SG plus longue que celles qui ne répondent pas complètement. Cependant, bon nombre de femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ne répondent pas complètement; pour elles, le risque de récurrence et de décès est relativement élevé. Le traitement de référence actuel du cancer du sein HER2+ au stade précoce est le traitement adjuvant de 12 mois par le trastuzumab combiné avec une chimiothérapie composée d'une anthracycline ou d'un taxane. Le trastuzumab est en général bien toléré, mais il est associé à une toxicité cardiaque, notamment à une cardiomyopathie, à la baisse de la fraction d'éjection et, dans les cas graves, à des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. De plus, il y a un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques plus efficaces dans le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce. Donc, le Comité convient du besoin de traitements plus efficaces et tolérables qui réduisent la récurrence et améliorent le taux de guérison dans cette population de patientes.

Le CEEP délibère à propos des résultats d'un essai de phase III randomisé et en mode ouvert, l'étude KATHERINE, qui évalue l'innocuité et l'efficacité de T-DM1 (Kadcyla). L'essai compare T-DM1 au trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après le traitement préopératoire à action générale. Après un suivi médian de 41 mois, T-DM1 est associé à une prolongation statistiquement significative de la SSMI, principal critère d'évaluation, comparativement au trastuzumab. Pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires, soit la SSMI et la survie sans récurrence à distance (SSRD) selon les définitions STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points), l'effet est également significatif. Ces améliorations sont importantes en pratique clinique, mais la SG demeure l'indicateur de résultat le plus important dans ce contexte selon le CEEP. Bien que la SG soit un critère d'évaluation secondaire, notons qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes de traitement pour ce qui est de la survie à cinq ans et que la SG médiane n'est pas encore connue dans les deux groupes. Il serait important de déterminer l'effet de T-DM1 sur la survie à long terme lorsque les résultats définitifs sur la SG seront connus. Quant au profil d'innocuité de T-DM1, les patients traités par ce médicament subissent en général plus d'effets toxiques que ceux traités par le trastuzumab. D'ailleurs, l'on s'attend à ce que l'ajout d'emtansine au trastuzumab accroisse la toxicité. À ce sujet, le Comité souligne la neuropathie périphérique sensorielle qui touche seulement les patients traités par T-DM1; cependant, cet effet secondaire est réversible dans la plupart des cas. Le CEEP souligne un écart au protocole, à savoir que les investigateurs n'ont pas interrompu ou réduit la dose de T-DM1 en cas de toxicité comme cela est prévu au protocole de l'étude. En dépit de cela, la réduction ou l'interruption de la dose et la cessation du traitement pour cause d'événements indésirables sont plus fréquentes dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab. L'écart par rapport au protocole pourrait avoir entraîné la sous-estimation de la toxicité de T-DM1; en pratique clinique, l'arrêt de T-DM1 sur ce motif sera probablement plus courant. Toutefois, il se pourrait qu'il y ait surestimation de la toxicité de T-DM1 du fait que les réductions/interruptions de dose n'ont pas été effectuées comme il est prévu au protocole. Somme toute, la toxicité de T-DM1 n'est pas négligeable, mais les cliniciens savent prendre en charge ces effets toxiques dans le contexte du traitement du cancer du sein métastatique. À propos de la QV, les patients traités par T-DM1 sont plus nombreux à subir une détérioration notable de leur QV que les patients du groupe du trastuzumab. Pour ce qui est de la possibilité de généraliser les résultats de l'essai KATHERINE, il faut savoir que l'essai compte des hommes atteints d'un cancer du sein; donc, les résultats de l'essai s'appliquent en principe à cette population de patients. Cependant, le Comité estime que les données probantes de l'essai ne peuvent s'appliquer aux patients atteints d'un cancer du sein de moins de 1 cm sans atteinte ganglionnaire (T1a/bN0), car d'autres données probantes sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de T-DM1 dans cette population. En fin de compte, le Comité conclut à la possibilité d'un bénéfice clinique net de T-DM1 comparativement au trastuzumab d'après l'amélioration d'importance clinique de la SSMI et de la SSRD. Cependant, il ne peut se prononcer quant à l'avantage de T-DM1 sur le trastuzumab pour ce qui est de la SG en raison du caractère encore fragmentaire des données. Enfin, T-DM1 a un profil de toxicité maîtrisable, bien que non négligeable, et il entraîne une certaine détérioration de la QV.

Le CEEP se penche sur les commentaires des groupes de défense des patientes selon lesquels celles-ci souhaitent avoir à leur disposition des options thérapeutiques efficaces qui maîtrisent la maladie, réduisent le risque de récurrence, entraînent des effets secondaires tolérables et diminuent leur charge financière. Au vu de l'amélioration de la SSMI et de la SSRD, le Comité convient

que T-DM1 comblent des attentes des patientes en ce qu'il maîtrise la maladie et réduit le risque de récurrence, mais il ne comble pas celles du maintien de la QV et des effets secondaires minimes.

En ce qui a trait au rapport cout/efficacité de T-DM1 comparativement au trastuzumab, le CEEP conclut que T-DM1 est rentable ou dominant d'après le modèle économique soumis. La meilleure estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du promoteur et celle du GOE correspondent à un scénario où T-DM1 est plus efficace et moins coûteux que le trastuzumab, c'est-à-dire à un scénario dominant. Après avoir étudié l'incidence d'un certain nombre de scénarios sur l'estimation du rapport cout/efficacité, le GOE constate que le RCED est robuste et demeure dominant dans la plupart de ces scénarios, notamment celui où les prévisions de SG à long terme sont considérablement réduites. Par suite de discussions avec le GOC, le GOE, dans sa meilleure estimation, a modifié la durée de traitement, le cout des tests diagnostiques pour l'établissement, qui ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence soumise, et l'horizon temporel. Presque toutes ces modifications débouchent sur des scénarios où T-DM1 est dominant, à l'exception des modifications de l'horizon temporel qui portent celui-ci à cinq ou à dix ans. À l'instar du GOE, le Comité convient que l'horizon temporel de 40 ans est approprié pour cette population de patients. Somme toute, le CEEP constate, sur la foi de l'estimation soumise et de celle du GOE, que T-DM1 est rentable ou domine le trastuzumab.

Le CEEP examine les facteurs qui pourraient influencer sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de T-DM1. L'admissibilité au traitement par T-DM1 devrait être fonction des critères établis dans l'essai KATHERINE. Pour l'heure, rien ne permet de préciser si les patientes traitées par le trastuzumab devraient passer ou non au T-DM1 dans ce contexte. Il serait utile que les provinces s'entendent sur le moment opportun du passage d'un médicament à l'autre et sur le nombre de cycles chez les patientes qui passent à T-DM1. En accord avec les cliniciens inscrits qui ont offert des commentaires, le Comité convient que la reprise du traitement après la survenue d'une récurrence pendant le traitement par T-DM1 ou dans les six mois de la fin du traitement ne serait pas bénéfique. De plus, TDM-1 pourrait être utilisé dans le traitement de la maladie métastatique chez les patientes qui ont reçu le traitement de première intention standard du cancer métastatique par une thérapie ciblant HER2 (p. ex., trastuzumab et pertuzumab). Le GOC est d'avis que la reprise du traitement peut être bénéfique lorsque le délai de récurrence est prolongé par le traitement adjuvant par T-DM1. Selon l'analyse soumise et celle du GOE, l'impact budgétaire de T-DM1 est faible. Il est probable que l'impact budgétaire sera compensé par les économies à long terme chez les patientes qui ne subiront pas de récurrence et, de ce fait, n'auront pas besoin d'être traitées pour une maladie métastatique. Dans sa propre analyse d'impact budgétaire (AIB), le GOE a étudié certains scénarios, dont la part de marché plus grande, la prise en compte du gaspillage, l'exclusion du trastuzumab biosimilaire et l'exclusion de la population prévalente. Aucun de ces scénarios n'a une grande influence sur l'AIB. Enfin, le Comité mentionne les couts additionnels de la surveillance des patients en raison des effets toxiques accrus de T-DM1.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patientes, Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits, le comité consultatif sur les antinéoplasiques dans le traitement du cancer du sein d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Hoffmann-La Roche.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyla) dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 + au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après un traitement préopératoire à action générale.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le promoteur, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de T-DM1 (Kadcyla) dans le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après le traitement néoadjuvant par le trastuzumab avec un taxane.

Étude retenue : un essai de phase III international, multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire et comparatif

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de phase III, international, multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire et comparatif, l'étude KATHERINE, qui oppose T-DM1 au trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après un traitement préopératoire à action générale. Les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de T-DM1 à la dose de 3,6 mg/kg et du trastuzumab à la dose de 6 mg/kg, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant 14 cycles. Les patients reçoivent une dose d'attaque de 8 mg de trastuzumab si plus de six semaines se sont écoulées depuis la dernière dose de trastuzumab. Les patients qui cessent prématurément le traitement par T-DM1 pour cause de toxicité peuvent terminer les 14 cycles avec le trastuzumab seul, au gré de l'investigateur.

Population étudiée : âge médian de 49 ans, traitement néoadjuvant antérieur ciblant HER2 par trastuzumab et pertuzumab

L'essai KATHERINE compte 1 486 patients atteints d'un cancer du sein primitif invasif, HER2+ selon l'examen histologique, non métastatique au moment du diagnostic. Chaque groupe compte 743 patients; 740 patients sont traités par T-DM1 et 720 par le trastuzumab. La population se compose de deux hommes dans le groupe de T-DM1, de trois hommes dans le groupe du trastuzumab et de femmes pour le reste. L'âge médian dans les deux groupes est de 49 ans. La plupart des patients des deux groupes ont reçu le trastuzumab seul (n = 1 196; 80,5 %) comme traitement néoadjuvant ciblant HER2, et la proportion de patients ayant reçu et le trastuzumab et le pertuzumab (dans l'ensemble, n = 272; 18,3 %) est semblable dans les deux groupes.

Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation de la SSMI importante en pratique clinique

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont la SSMI, principal critère d'évaluation, la SSMI selon la définition STEEP, la survie sans récurrence (SSR), la SG, la SSRD, la QV et l'innocuité. Les résultats sont ceux de l'analyse intermédiaire de l'essai KATHERINE.

Le principal critère d'évaluation de l'étude est rempli à l'analyse intermédiaire de la SSMI prévue au plan d'analyse. Le taux de SSMI à trois ans est de 88,3 % dans le groupe de T-DM1 et de 77,0 % dans le groupe du trastuzumab. Le risque d'événements de SSMI est de 50 % moindre dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab (rapport des risques instantané [RRI] non stratifié de 0,50; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,39 à 0,64; $P < 0,001$). L'essai KATHERINE évalue également la SSMI selon la définition STEEP, ce qui comprend un second cancer primitif non mammaire comme événement de maladie invasive; le risque de SSMI selon cette définition est de 49 % moindre dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab (RRI non stratifié de 0,51; IC à 95 % de 0,40 à 0,66).

Le taux de SSR en trois ans est estimé à 87,4 % dans le groupe de T-DM1 et à 76,9 % dans le groupe du trastuzumab; le risque d'événement de SSR est réduit de 47 % dans le groupe de T-DM1 par rapport au groupe du trastuzumab (RRI de 0,53; IC à 95 % de 0,41 à 0,68). Dans l'ensemble, 42 décès (5,7 %) surviennent dans le groupe de T-DM1 et 56 (7,5 %) dans le groupe du trastuzumab. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de la SG. Cependant, à l'analyse intermédiaire de la SG, les données ne sont pas complètes.

Des événements de récurrence à distance se produisent chez 78 patients (10,5 %) du groupe de T-DM1 et 121 (16,3 %) du groupe du trastuzumab; le taux de SSRD en trois ans dans ces deux groupes est respectivement de 89,7 % et de 83,0 % selon les estimations. Le risque d'événement de récurrence à distance est réduit de 40 % dans le groupe de T-DM1 par rapport au groupe du trastuzumab (RRI de 0,60; IC à 95 % de 0,45 à 0,79).

Résultats rapportés par les patients : légère détérioration de la QV avec T-DM1

Dans l'essai KATHERINE, les données sur la QV sont collectées à l'aide du Quality of life Questionnaire Core 30 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) et du questionnaire Quality of Life Breast Cancer-Specific (QLQ-BR23). La variation moyenne de l'état de santé général dans la période à l'étude est semblable dans les deux groupes. Dans le groupe de T-DM1, il y a plus de patients qui font état d'une détérioration d'importance clinique sur les plans de l'exercice des fonctions, de l'appétit, de la constipation, de la fatigue, des nausées et vomissements et des effets secondaires de la thérapie systémique que dans le groupe du trastuzumab.

Limites : SSMI, indicateur de résultat non validé; écarts au protocole; traitements subséquents non représentatifs de la pratique clinique

La SSMI, le principal critère d'évaluation dans l'essai KATHERINE, n'est pas un indicateur de résultat validé dans la documentation, de sorte que la nature de la corrélation entre la SSMI et la SG est inconnue. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA estime que, en raison des différentes définitions de la SSMI et de la SSR dans la documentation, les comparaisons entre essais sont difficiles et posent des défis dans l'analyse et l'interprétation. En outre, l'essai KATHERINE est ouvert, ce qui introduit des biais de sélection des résultats rapportés et d'exécution chez les patients et les investigateurs, car les traitements ne sont pas assignés à l'insu.

Les écarts au protocole ayant trait à la dose du médicament (pas d'interruption ou de réduction de dose comme il est prévu au protocole) sont plus nombreux dans le groupe de T-DM1 que dans l'autre; une analyse évalue le biais attribuable aux écarts, qui exclut les patients qui n'ont pas reçu le médicament à la dose prévue au protocole; elle révèle que ce biais a peu d'incidence sur les résultats ayant trait à l'efficacité. La réduction ou l'interruption de la dose et la cessation du traitement pour cause d'événements indésirables sont plus fréquentes dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab, ce qui pourrait être une indication d'une toxicité plus grande en général dans ce groupe. Puisque les écarts au protocole ayant trait à la modification de la dose du médicament pour cause de toxicité sont plus nombreux dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab, cela pourrait se traduire par une sous-estimation de la toxicité dans le premier groupe.

Le nombre de patients ayant reçu un traitement anticancéreux subséquent dans le groupe du trastuzumab est le double de celui dans le groupe du T-DM1. Selon le GOC, les traitements subséquents dans le groupe du trastuzumab ne sont pas représentatifs de la pratique clinique; par exemple, T-DM1 est peu utilisé, alors que c'est un traitement établi de la récurrence après le trastuzumab.

Innocuité : dans l'ensemble, plus d'EI avec T-DM1

Les EI tous grades confondus sont plus fréquents dans le groupe de T-DM1 que dans le groupe du trastuzumab (98,5 % contre 93,3 %). De même, les EI de grade 3 ou plus, les EI graves, les EI liés au traitement et les abandons de traitement pour cause d'EI sont plus fréquents dans le groupe de T-DM1 que dans l'autre. La neuropathie périphérique sensorielle de grade 3 ou plus touche 1,4 % des patients du groupe de T-DM1 (n = 10), mais aucun du groupe du trastuzumab. Il y a un décès des suites d'un EI dans le groupe de T-DM1, mais aucun dans le groupe du trastuzumab.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin à combler dans le traitement de la maladie à haut risque de récurrence

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes canadiennes. Le récepteur HER2 est surexprimé dans environ 15 % à 20 % des cas de cancer du sein. Le cancer du sein HER2+ est en général d'évolution rapide et de mauvais pronostic. Les patientes qui manifestent une RCp au traitement néoadjuvant, en particulier celles dont le cancer est HER2+, ont une SG plus longue que les patientes qui ne répondent pas complètement à ce traitement. De 30 % à 40 % des patientes ne présentent pas une RCp au traitement néoadjuvant à action générale renfermant du trastuzumab; dans ces cas, le pronostic est sombre et le risque de récurrence élevé. Il y a donc un besoin à combler en ce qui a trait à des traitements qui réduisent la récurrence du cancer et améliorent les chances de guérison.

Commentaires de cliniciens inscrits : toxicité maîtrisable, utilisation subséquente de T-DM1

Sept oncologues et deux pharmaciens ont fait parvenir des commentaires. Ils sont d'avis que T-DM1 est bien plus avantageux que le traitement standard courant, soit le trastuzumab en monothérapie. Pour eux, la toxicité de T-DM1 n'est pas excessive, et T-DM1 devrait être le traitement priorisé, car il peut prévenir la récurrence. Les contreindications à T-DM1 comprennent les contreindications au trastuzumab, dont le dysfonctionnement cardiaque. La détermination du nombre de traitements ciblant HER2 devrait être fonction des données probantes issues des essais et des lignes directrices de pratique clinique. Les cliniciens inscrits indiquent que, si la maladie récidive pendant le traitement par T-DM1 ou peu après (dans les six mois), la reprise du traitement ne sera pas bénéfique. À l'heure actuelle, rien de probant ne laisse croire que T-DM1 ne serait pas efficace dans le traitement de la maladie métastatique après le traitement de première intention au stade métastatique ciblant HER2 (p. ex., trastuzumab et pertuzumab).

Valeurs et attentes des patientes

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce : réduction du risque de récurrence, efficacité du traitement et amélioration de la QV

Deux groupes de défense des patientes ont transmis des observations sur T-DM1 dans le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce. Réduire le risque de récurrence et avoir accès à des traitements efficaces sont les aspects les plus importants pour les patientes. Les répondantes souhaiteraient avoir à leur disposition des options de traitement plus efficaces dès le début de la maladie et bénéficier d'une prise en charge efficace des effets secondaires, essentielle à leur QV. La capacité de travailler et d'effectuer les activités de la vie quotidienne, les répercussions financières de la perte de revenu et des dépenses en médicaments et en déplacement sont les principales préoccupations des personnes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : réduction de la récurrence de la maladie et maîtrise des effets secondaires

Les répondantes ayant été traitées par T-DM1 (n =6) font état d'une amélioration notable de leur QV et d'effets secondaires minimes et tolérables. Les six recommanderaient le médicament à des personnes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Les deux groupes de défense des patientes concluent que la réduction du risque de récurrence et la maîtrise des effets secondaires sont les principales attentes des patientes, et que T-DM1 comble ces attentes.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

Le GOE a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité de T-DM1 dans le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant par le trastuzumab et un taxane.

Fondement du modèle économique : données de l'essai KATHERINE et extrapolation à long terme de la SG

Les principaux couts pris en compte sont les couts d'acquisition des médicaments, des états de santé, du gaspillage de médicament et de partage du contenu du flacon, des traitements subséquents et des EI. Les principaux effets cliniques pris en compte sont la SSMI, la SG et les coefficients d'utilité provenant de l'essai KATHERINE. Comme les données de SG ne sont pas définitives, l'estimation de l'effet clinique à long terme de T-DM1 est incertaine.

Couts liés au médicament : cout de T-DM1 et cout du trastuzumab

T-DM1 coûte 2 128,93 \$ le flacon de 100 mg et 3 406,28 \$ le flacon de 160 mg. À la posologie recommandée de 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse tous les 21 jours pendant 14 cycles, le médicament coûte 260,65 \$ par jour ou 5 473,73 \$ par période de 21 jours. Le trastuzumab (de marque) coûte 2 874,05 \$ le flacon de 440 mg. À la posologie recommandée de 6 mg/kg en perfusion intraveineuse tous les 21 jours, le médicament coûte 133,29 \$ par jour ou 2 799,06 \$ par période de 21 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : option dominante (moins coûteuse et plus efficace) selon le RCED de T-DM1 comparativement au trastuzumab

Le CEEP examine le rapport cout/efficacité de T-DM1 comparativement au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce en présence d'une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant par un taxane et le trastuzumab. La meilleure estimation du RCED par le promoteur démontre que T-DM1 est l'option dominante (moins coûteuse et plus grand gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité).

Les principaux inducteurs de cout sont le traitement adjuvant et les traitements de première intention, de deuxième intention et d'intention subséquente de la maladie métastatique. L'horizon temporel est la variable du modèle qui a le plus d'influence sur les résultats : plus l'horizon temporel est court, plus le RCED est bas. Aucun autre variable n'a une grande incidence sur le RCED dans les analyses de sensibilité du promoteur ou celles du GOE.

L'analyse du GOE repose sur les hypothèses ci-dessous :

- Dans le modèle de l'analyse de référence, la durée du traitement est égale au nombre moyen de cycles de chaque traitement jusqu'à la SSMI. Dans l'analyse du GOE, la durée du traitement équivaut au délai de progression de la maladie pour chaque traitement.
- Les couts pour l'établissement des tests diagnostiques courants (tomodensitométrie, électrocardiogramme, mammographie) s'ajoutent aux couts unitaires, en plus des honoraires usuels des médecins.
- Quatre horizons temporels : vie entière (51 ans), 10 ans, 5 ans et 40 ans. L'horizon temporel de 40 ans est considéré comme le scénario le plus plausible en pratique clinique.

D'après des examens de l'ACMTS de médicaments utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce, le GOE estime que l'horizon de 40 ans est l'horizon le plus pertinent sur le plan clinique dans cette population. Dans cet horizon de 40 ans, T-DM1 est l'option dominante par rapport au trastuzumab selon la meilleure estimation du GOE. Dans cette période, le coût additionnel de T-DM1 est en fait une économie de 3 810 \$ pour un effet clinique supplémentaire de 2,42 années de vie ajustées en fonction de la qualité.

Dans son analyse, le GOE n'a pu pallier trois limites par manque de données probantes pour les analyses de sensibilité. Il s'agit de l'incertitude des données utilisées pour estimer la SSR et la SG à long terme en raison de la brève période de suivi de l'essai, sans compter la pertinence incertaine de la documentation utilisée pour déterminer l'évolution de l'état de santé à long terme (probabilités de transition); le GOC souligne les percées dans le traitement du cancer, plus précisément les traitements plus efficaces, dans les cinq dernières années. Puis, il y a l'incertitude quant au moment où le trastuzumab biosimilaire et le trastuzumab en injection sous-cutanée seront offerts. Enfin, la dernière limite a trait à l'hypothèse voulant que le bénéfice du traitement soit identique pour les deux médicaments même s'il y a réduction de la dose ou cessation de T-DM1. Bien que des valeurs fiables ne soient pas disponibles, le GOE a effectué des analyses de sensibilité pour étudier la réaction du modèle à ces facteurs; l'utilisation d'une combinaison de traitements aboutit à des estimations prudentes et la modification importante de la probabilité de décès construite pour chaque état de santé n'a pas grand effet sur le RCED.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : admissibilité au traitement selon les critères de l'essai KATHERINE

Le CEEP examine les facteurs qui pourraient influencer sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de T-DM1. L'admissibilité au traitement par T-DM1 devrait être fonction des critères établis dans l'essai KATHERINE. Selon l'analyse soumise et celle du GOE, l'impact budgétaire de T-DM1 est faible. Il est probable que l'impact budgétaire sera compensé par les économies à long terme chez les patientes qui ne subiront pas de récurrence et, de ce fait, n'auront pas besoin d'être traitées pour une maladie métastatique. Dans sa propre analyse d'impact budgétaire (AIB), le GOE a étudié certains scénarios, dont la part de marché plus grande, la prise en compte du gaspillage, l'exclusion du trastuzumab biosimilaire et l'exclusion de la population prévalente. Ces scénarios n'ont pas une grande influence sur l'AIB. Enfin, le Comité mentionne les coûts additionnels de la surveillance des patients en raison des effets toxiques accrus de T-DM1.

Les réponses du CEEP aux questions de mise en œuvre du GCP figurent à l'annexe 1.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Avram Denburg et Anil Joy, qui étaient absents.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas exercé la présidence et n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale était admissible à la conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réexamen de cette recommandation ni de délibération et de vote au sujet de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du trastuzumab emtansine (Kadcyla) dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, il a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Hoffmann-La Roche, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre

d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Le GCP souhaite avoir des précisions au sujet de l'admissibilité au traitement et savoir si, dans l'éventualité d'une recommandation de remboursement du trastuzumab emtansine, les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai ou le critère de remboursement général seront appliqués.</p> <p>Le GCP souhaite également avoir des précisions sur l'admissibilité au traitement dans les situations cliniques ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patientes traitées par le trastuzumab avec le pertuzumab (ou un autre traitement ciblant HER2), car aucune province ne finance ce traitement néoadjuvant. • Les patientes dont la tumeur est classée T1a/bN0. • Le cancer du sein chez l'homme. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'admissibilité au traitement devrait être déterminée en fonction des critères de l'essai KATHERINE. • Les données probantes de l'essai sont généralisables aux patientes traitées par le trastuzumab et le pertuzumab (ou un autre traitement ciblant HER2) dans le contexte néoadjuvant puisque ces patientes sont incluses dans l'essai KATHERINE. • Les données probantes de l'essai ne sont pas généralisables aux tumeurs T1a/bN0; d'autres données probantes sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de T-DM1 dans cette population. • L'essai clinique compte des hommes atteints d'un cancer du sein; en conséquence, les résultats de l'essai seraient applicables à cette population de patients.
<p>Besoin limité dans le temps</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patientes recevant actuellement du trastuzumab en traitement adjuvant devraient-elles passer à T-DM1 et à quel moment ce passage devrait-il avoir lieu (moins de 6 mois de traitement adjuvant ou entre le 9e et le 12e mois)? • Le passage du trastuzumab adjuvant au trastuzumab emtansine devrait-il se faire dans les 12 semaines conformément à l'essai KATHERINE? Passée cette période, les patientes devraient-elles passer au trastuzumab emtansine ou poursuivre le traitement par le trastuzumab? • Qu'en est-il des patientes qui ont terminé récemment le traitement adjuvant d'un an par le trastuzumab? 	<ul style="list-style-type: none"> • Rien n'indique précisément si les patientes en traitement par le trastuzumab devraient passer ou non à T-DM1. Il serait utile que les provinces déterminent ensemble le moment approprié du passage de l'un à l'autre et le nombre de cycles de traitement par le T-DM1 après le passage. • Aucune donnée clinique issue d'une comparaison directe ne vient étayer l'amorce du traitement adjuvant par T-DM1 plus de 12 semaines après l'intervention chirurgicale. • Comme l'essai KATHERINE n'étudie pas l'utilisation de T-DM1 une fois le traitement adjuvant par le trastuzumab terminé, rien de probant n'éclaire la prise de décision sur l'utilisation de T-DM1 dans cette population de patientes.
<p>Ordre des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quels sont les traitements de la maladie qui évolue vers le stade métastatique durant ou peu après (dans les six mois) le traitement par le trastuzumab emtansine (p. ex., trastuzumab emtansine, pertuzumab plus trastuzumab) et quel est l'ordre de ces traitements? • Est-il raisonnable de traiter la maladie métastatique par le trastuzumab emtansine après un traitement adjuvant par le trastuzumab emtansine? Quel serait l'intervalle approprié (entre le traitement adjuvant et l'apparition des métastases) avant de reprendre le traitement par le trastuzumab emtansine? • Combien de traitements ciblant HER2 devrait-on offrir pour la maladie métastatique? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar des cliniciens inscrits, le CEEP convient que la reprise du traitement dans le contexte métastatique après la survenue d'une récurrence pendant le traitement par T-DM1 ou dans les six mois de la fin du traitement ne serait pas bénéfique. • Partageant l'avis des cliniciens inscrits, le CEEP convient que TDM-1 pourrait être utilisé dans le traitement de la maladie métastatique après le traitement de première intention standard du cancer métastatique par une thérapie ciblant HER2 (p. ex., trastuzumab et pertuzumab) chez les patients qui rechutent plus de six mois après le traitement adjuvant par T-DM1. Le GOC est d'avis que la reprise du traitement peut être bénéfique lorsque le délai de récurrence est prolongé par le traitement adjuvant par T-DM1. • Aucune donnée probante ne permet de déterminer le nombre optimal de traitements ciblant HER2 au stade métastatique de la maladie.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'essai KATHERINE¹, les patients ayant cessé le trastuzumab emtansine pour cause de toxicité pouvaient opter pour le trastuzumab pour poursuivre le traitement jusqu'à concurrence de 14 cycles, à la discrétion de l'investigateur. S'il était recommandé de rembourser le trastuzumab emtansine, est-ce que le nombre total de cycles serait de 14 et est-ce que les 14 cycles de traitement ciblant HER2 devraient avoir lieu dans une période précise? 	<ul style="list-style-type: none"> • Partageant l'avis du GOC, le CEEP préconise 14 cycles de T-DM1 au maximum et si T-DM1 est cessé pour cause de toxicité, il est possible de passer au trastuzumab pour compléter le traitement ciblant HER2 d'un an au total.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T1a/bN0 = tumeur de moins de 1 cm, pas d'atteinte ganglionnaire.