



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

trastuzumab emtansine

KADCYLA 100 et 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au trastuzumab dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

Lorsque la chirurgie conservatrice est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. A la fin du dernier cycle de chimiothérapie, le traitement par trastuzumab doit être maintenu en monothérapie d'entretien pendant 1 an.

Les recommandations ESMO 2019 et NCCN 2020 distinguent désormais deux situations cliniques, après l'administration du traitement néoadjuvant :

- en l'absence de maladie résiduelle (patients ayant obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou pCR) après le traitement néoadjuvant ou en l'absence de traitement néoadjuvant : le traitement ciblant HER-2 (trastuzumab ± pertuzumab) est poursuivi jusqu'à 1 an ;
- en cas de maladie résiduelle (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou non pCR) après le traitement néoadjuvant : monothérapie par trastuzumab emtansine.

Place du médicament

Au vu de la démonstration de la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur un critère cliniquement pertinent dans un contexte de traitement adjuvant : la survie sans maladie invasive, et malgré un surcroît de toxicité, KADCYLA (trastuzumab emtansine) représente une alternative au trastuzumab uniquement en cas de maladie invasive résiduelle (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou non pCR) après le traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, conformément aux critères d'éligibilité des patients dans l'étude pivot.

En l'absence de donnée clinique spécifique dans les autres situations, notamment en l'absence de carcinome invasif résiduel ou de tumeur de stade T1a/bN0 avant la chimiothérapie néoadjuvante, l'intérêt de KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas établi et KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas une alternative au trastuzumab, dans ces situations particulières.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au traitement standard, le trastuzumab, sur la survie sans maladie invasive avec un gain important sur ce critère cliniquement pertinent (HR= 0,50 IC_{95%} [0,39 ; 0,64] ; p <0,0001) dans une étude de phase III réalisée en ouvert, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'immaturation des données de survie globale pour conclure à un avantage de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur ce critère de jugement, - le surcroît de toxicité par rapport au trastuzumab avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (25,7% vs. 15,4%) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (18,0% vs. 2,1%) et les risques importants identifiés (dont l'hépatotoxicité, la thrombopénie, les hémorragies et les neuropathies périphériques), - l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative, <p>la Commission considère que KADCYLA (trastuzumab emtansine) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au trastuzumab dans le cadre d'un traitement adjuvant chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.</p>
ISP	KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au vu de la démonstration de la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur un critère cliniquement pertinent dans un contexte de traitement adjuvant : la survie sans maladie invasive, et malgré un surcroît de toxicité, KADCYLA (trastuzumab emtansine) représente une alternative au trastuzumab uniquement en cas de maladie invasive résiduelle (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou non pCR) après le traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, conformément aux critères d'éligibilité des patients dans l'étude pivot.</p> <p>En l'absence de donnée clinique spécifique dans les autres situations, notamment en l'absence de carcinome invasif résiduel ou de tumeur de stade T1a/bN0 avant la chimiothérapie néoadjuvante, l'intérêt de KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas établi et KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas une alternative au trastuzumab, dans ces situations particulières.</p>
Population cible	La population cible de KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans cette extension d'indication peut être estimée entre 705 et à 1 057 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de KADCYLA (trastuzumab emtansine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif (HER2+) avec une maladie résiduelle invasive (dits non pCR), au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 ».

Lors de l'obtention de cette extension d'indication obtenue le 16/12/2019, l'EMA a requis la mise en place de mesures post-autorisation (PAES) : le titulaire de l'AMM devra soumettre l'analyse finale de survie globale de l'étude pivotale KATHERINE.

L'ANSM a octroyé à KADCYLA dans cette extension d'indication une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte le 8 août 2019 (Cf. chapitre 9.4. Données d'utilisation).

Depuis 2013, KADCYLA dispose d'une AMM dans le cancer du sein avancé HER2 positif.

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine). Il présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et du DM1.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein précoce

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

Cancer du sein métastatique

Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours).

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale pour des symptômes de fièvre, frissons ou d'autres réactions liées à la perfusion. Le site de perfusion doit être étroitement surveillé pour détecter une possible infiltration sous-cutanée pendant l'administration (voir rubrique 4.8). »

[...]

« Durée du traitement

Cancer du sein précoce

Les patients doivent recevoir le traitement pendant une période totale de 14 cycles, sauf en cas de rechute de la maladie ou de survenue d'une toxicité non contrôlable. »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2}

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018³, le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus⁴. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018⁵.

En France, environ 20% des cancers du sein présentent une surexpression et/ou amplification des récepteurs HER2⁶. Cette altération moléculaire est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. La surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, toutefois ils sont systématiquement associés, de façon séquentielle ou concomitante, à un traitement par trastuzumab. La durée recommandée du traitement adjuvant par trastuzumab est de 12 mois⁷.

On note également qu'un autre anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2, le pertuzumab (PERJETA) dispose notamment d'une AMM, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie,

¹ Cardoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019, 30 : 1194-1220

² NCCN Guidelines, Breast cancer, V4 2020

³ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019

⁴ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

⁵ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019

⁶ Résultats de l'année 2016 des plateformes de génétique moléculaire des cancers de l'INCa. Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees>

⁷ Sixièmes recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. 2015

en situation néoadjuvante et/ou adjuvante d'un cancer du sein précoce HER2+. Toutefois, la Commission de la transparence a considéré dans ses avis du 06/07/2016 et du 05/06/2019 que PERJETA n'a de place ni en traitement néoadjuvant ni en traitement adjuvant avec un risque élevé de récurrence, dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2+ (SMR insuffisant).

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, en cas de tumeur exprimant des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie adjuvante doit également être instaurée.

L'ajout du trastuzumab (HERCEPTIN) aux protocoles de chimiothérapie adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+. Toutefois, une récurrence ou une évolution de la maladie vers un stade avancé est observé chez encore 20 à 30% des patientes.

Chez les patients ayant un cancer du sein précoce HER2+, malgré les traitements disponibles, le besoin médical est partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KADCYLA (trastuzumab emtansine) sont les médicaments utilisés dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
HERCEPTIN (trastuzumab) 150 mg/15 ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion <i>Roche</i> et biosimilaires	Oui	<p><u>Cancer du sein précoce</u> Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) ; - après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ; - en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine ; - en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. <p>[...]</p>	25/05/2016 (Réévaluation)	Important (avec un ISP)	<p>Forme intraveineuse : <u>Traitement adjuvant :</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données cliniques disponibles confirmant l'apport du trastuzumab, en termes de survie sans maladie et de survie globale dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ - et sa toxicité cardiaque, <p>la Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie adjuvante puis poursuivi en monothérapie d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu importante (<u>ASMR II</u>) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réévalué.</p> <p>Forme sous cutanée : HERCEPTIN 600 mg/5 ml (voie sous cutanée) est un complément de gamme de la formulation intraveineuse qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à HERCEPTIN 150 mg/ 15 ml (voie intraveineuse).</p>	Oui
HERCEPTIN (trastuzumab) 600 mg/5 ml, solution injectable <i>Roche</i>						

*classe pharmaco-thérapeutique

On note que la spécialité PERJETA (pertuzumab) dispose d'une AMM (depuis le 04/06/2018) en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence.

Dans son avis du 05/06/2019, la Commission de la transparence a considéré que le SMR de PERJETA (pertuzumab) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication et que ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence, en adjuvant, compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain minime en termes de survie sans maladie invasive (critère de jugement principal) de l'ajout du pertuzumab à la chimiothérapie et au trastuzumab par rapport à ce même traitement administré seul : différence absolue de moins d'1 point (94,06% versus 93,24%), non cliniquement pertinente,
- d'une majoration de la toxicité (EI de grades ≥ 3 : 64,2% versus 57,3%), notamment une diarrhée (4,6% versus 1,2%),
- des incertitudes sur la toxicité cardiaque, qui peut apparaître de nombreuses années après l'exposition (risque important identifié dans le PGR) dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Par conséquent, PERJETA (pertuzumab) n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KADCYLA (trastuzumab emtansine) sont HERCEPTIN I.V. (trastuzumab) et ses biosimilaires, et HERCEPTIN S.C (trastuzumab).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	19 mars 2014 (Inscription Collectivités)
Indication	KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif <u>métastatique ou localement avancé</u> non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : - avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou - avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans son indication actuelle, KADCYLA représente un nouveau traitement de deuxième ligne et au-delà dans le cancer du sein métastatique HER2+.
ASMR	Compte tenu de l'amélioration observée par le trastuzumab emtansine (KADCYLA) en monothérapie par rapport à l'association lapatinib (TYVERB) + capécitabine (XELODA) en termes de survie sans progression et de survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, la Commission de la transparence considère que KADCYLA, en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les données de l'étude pivot de phase III, randomisée, en ouvert (KATHERINE ou BO27938³⁶) ayant comparé le trastuzumab emtansine (TDM-1) au trastuzumab, en situation de traitement adjuvant, chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ avec une maladie résiduelle invasive, c'est-à-dire chez des patients n'ayant pas obtenu une réponse pathologique complète (pCR) au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques axillaires, après un traitement systémique préopératoire ayant comporté une chimiothérapie et un traitement anti-HER2.

Le laboratoire a également déposé des données préliminaires issues de l'ATU (cf. chapitre 08.4 Données d'utilisation).

09.1 Efficacité

REFERENCE	Etude KATHERINE (BO27938) ⁸
Clinicaltrials.gov	NCT01772472
Objectif principal	Comparer l'efficacité de trastuzumab emtansine (TDM-1) par rapport au trastuzumab en termes de survie sans maladie invasive (IDFS) chez les patients ayant un cancer du sein HER2+ avec une <u>tumeur invasive résiduelle</u> après une chimiothérapie néoadjuvante comprenant du trastuzumab suivie d'une chirurgie.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : avril 2013 Fin du recrutement : décembre 2015 Date de gel des données : 25 juillet 2018 Etude réalisée majoritairement en Europe dans 28 pays : dont la France (139 patients parmi 1 486).

⁸ von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 ; 380:617-28

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés d'au moins 18 ans - ECOG PS 0–1 - Espérance de vie \geq 6 mois - Cancer du sein HER2+ (IHC 3+ et/ou FISH-positive), confirmé par un laboratoire centralisé, sur biopsie réalisée avant le traitement - Cancer du sein invasif, confirmé histologiquement <p><u>Les patients avec une maladie résiduelle in situ ne pouvaient être inclus.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stade clinique au diagnostic : T1-4/N0-3/M0, à l'exception du stade T1a/bN0 (cf. Annexe 1) - Traitement néoadjuvant par chimiothérapie systémique et au moins une thérapie ciblée HER2 : les patients devaient avoir reçu \geq 6 cycles de traitement néoadjuvant d'une durée totale \geq 16 semaines, comprenant \geq 9 semaines de traitement par trastuzumab et \geq 9 semaines de chimiothérapie à base de taxane - Ablation chirurgicale adéquate de tout tissu cancéreux au niveau du sein et des ganglions lymphatiques (chirurgie du sein : mastectomie totale avec des marges chirurgicales sans maladie résiduelle importante ou chirurgie conservatrice avec des marges chirurgicales histologiques négatives ; chirurgie des ganglions lymphatiques) - <u>Présence d'un carcinome invasif résiduel au niveau du sein ou des ganglions mammaires axillaires à l'examen anatomopathologique à la fin du traitement systémique néoadjuvant</u> - Un intervalle ne dépassant pas 12 semaines entre la date de la chirurgie et la date de randomisation - Statut hormonal connu - Fonctions hématologiques, rénales et hépatiques adéquates - FEVG \geq 50% avec une diminution $<$ 15% entre le traitement néoadjuvant et l'inclusion
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein de stade IV (métastatique) - Antécédent de cancer du sein (ipsilatéral ou controlatéral), à l'exception d'un carcinome lobulaire in situ - Evidence clinique d'une <u>maladie résiduelle</u> ou rechute après le traitement néoadjuvant et la chirurgie - Progression de la maladie au cours du traitement néoadjuvant - Patients pour lesquels une radiothérapie aurait été recommandée pour le traitement du cancer du sein mais qui était contre-indiquée pour des raisons médicales - Neuropathie périphérique de grade \geq 2 - Antécédent d'exposition aux doses cumulées d'anthracyclines suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o doxorubicine $>$ 240 mg/m² o epirubicine or doxorubicin liposomale (Myocet) $>$ 480 mg/m² o pour les autres anthracyclines, une exposition équivalente à doxorubicine $>$240 mg/m² - Dysfonction cardiaque définie par : un antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique de grade NCI CTCAE \geq 3 ou de classe NYHA \geq 2, une angine de poitrine nécessitant un traitement, une arythmie cardiaque grave insuffisamment contrôlée par un traitement adéquat, une maladie valvulaire cliniquement importante, des symptômes importants (grade \geq 2) liés à une dysfonction ventriculaire gauche, une arythmie ou une ischémie cardiaque au cours du traitement néoadjuvant, un antécédent de diminution de la FEVG $<$ 40% au cours du traitement néoadjuvant, une hypertension incontrôlée, un signe d'infarctus transmural à l'ECG, un recours à une oxygénothérapie continue - Antécédent de traitement par trastuzumab emtansine (TDM-1).
Schéma de l'étude	<p>La randomisation était stratifiée sur les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>stade clinique au diagnostic</u> : inopérable (stade T4NxM0 ou TxN2-3M0) vs. opérable (stade T1-3N0-1M0) ; - <u>statut des récepteurs hormonaux</u> : récepteurs aux estrogènes (ER) ou à la progestérone (PR) positifs vs. ER négatif et PR négatifs/inconnus ; - <u>traitement néoadjuvant ciblant HER2</u> : trastuzumab vs. double thérapie ciblée HER2 ; - <u>statut ganglionnaire après le traitement néoadjuvant</u> : positif vs négatif/non réalisé.

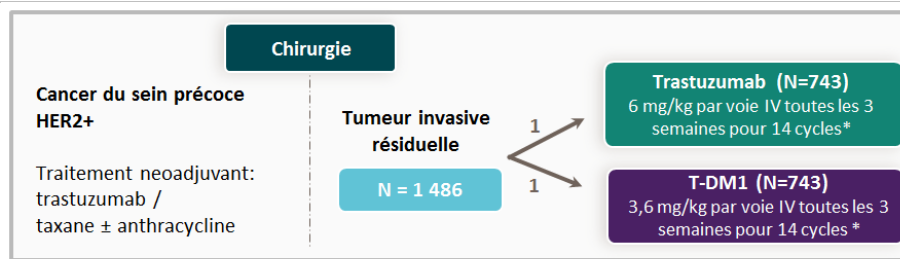


Figure 1. Schéma de l'étude KATHERINE

En cas de toxicité et si cela été approprié, **les patients qui arrêtaient le traitement par trastuzumab emtansine (TDM-1) pouvaient poursuivre un traitement par trastuzumab.**

Une radiothérapie et/ou un traitement hormonal concomitants pouvaient être administrés dans les situations appropriées

Périodicité d'évaluation et suivi

Après l'arrêt ou la fin du traitement, les patients étaient suivis pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'au retrait du consentement du patient.

Un Comité indépendant de revue des données (*independent data monitoring committee* [iDMC]) analysait les données de tolérance tous les 6 mois (ou tous les 3 mois en cas d'EIG ou de décès).

Les patients étaient suivis tous les 3 mois pour l'évaluation des récurrences liées à la maladie. Les patients étaient également suivis pour l'évaluation de la survie sans maladie et pour la survie globale jusqu'à 10 ans après la randomisation du premier patient.

Traitements étudiés

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir 14 cycles de l'un des traitements suivants :

- **trastuzumab emtansine (TDM-1)** administré par voie intraveineuse (IV) à la posologie de 3,6 mg/kg à J1 de chaque cycle de 3 semaines pendant 14 cycles. La dose de trastuzumab emtansine pouvait être réduite en accord avec les recommandations du protocole.

Les patients qui arrêtaient leur traitement par trastuzumab emtansine avant la fin des 14 cycles pouvaient terminer leurs cycles restants avec trastuzumab si cela été approprié et à la discrétion de l'investigateur.

En revanche, les patients qui arrêtaient le trastuzumab emtansine en raison d'une toxicité cardiaque, ou d'une autre toxicité pouvant être attribuée à trastuzumab (par exemple une hypersensibilité ou une pneumonie) ne pouvaient pas continuer leurs cycles avec trastuzumab après avoir arrêté leur traitement par trastuzumab emtansine.

- **trastuzumab** administré par voie IV à la posologie de 6 mg/kg à J1 de chaque cycle de 3 semaines pendant 14 cycles (une dose de charge de 8 mg/kg devait être administrée dans les cas où la durée depuis la dernière dose de trastuzumab dépassait 6 semaines).

Les réductions de dose pour trastuzumab n'étaient pas autorisées.

Le traitement pouvait être arrêté avant la fin des 14 cycles en cas de récurrence de la maladie, de toxicité inacceptable ou de l'arrêt de l'étude par le sponsor.

Une radiothérapie et/ou un traitement hormonal concomitants pouvaient être administrés dans les situations appropriées.

Critère de jugement principal

Survie sans maladie invasive (IDFS), définie par le délai entre la randomisation et la date de première apparition d'un des événements suivants :

- récurrence ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire (i.e., cancer du sein invasif impliquant le même parenchyme mammaire que la tumeur d'origine) ;
- récurrence ipsilatérale locorégionale de la tumeur invasive mammaire (i.e. cancer du sein invasif au niveau des ganglions axillaires et régionaux, la paroi thoracique et/ou la peau du sein ipsilatéral)

	<ul style="list-style-type: none"> - récidive à distance (i.e., signe de cancer du sein au niveau de tout site anatomique autre que les deux sites mentionnés ci-dessus qui ont été confirmés histologiquement ou diagnostiqués cliniquement comme cancer du sein invasif récurrent) ; - cancer du sein invasif controlatéral ; - décès toutes causes confondues. <p>Les patients qui n'avaient pas eu d'événement étaient censurés à la dernière date à laquelle il était indiqué qu'ils étaient toujours en vie</p>																																
Critère de jugement secondaire hiérarchisé	Survie globale (OS) : définie par le délai entre la randomisation et la date du décès quelle que soit la cause.																																
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement sans ajustement sur la multiplicité des tests</u> (à visée exploratoire) : cf. définitions dans le tableau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie résiduelle, incluant les événements de deuxième cancer primitif non mammaire (IDFS-SPNBC) - Survie sans maladie (DFS), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première apparition d'un événement invasif de survie sans maladie, y compris un événement de deuxième cancer primitif non mammaire ou un carcinome canalaire in situ ipsilatéral ou controlatéral ; - Survie sans récidive à distance (DRFI) : définie par le délai entre la date de randomisation et la date de récidive à distance du cancer du sein. - Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BR23). <p>Tableau 1. Définition de l'IDFS-SPNBC et de la DFS au regard de la définition du critère principal IDFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Événements pris en compte :</th> <th>IDFS</th> <th>IDFS-SPNBC</th> <th>DFS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Récidive ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Récidive ipsilatérale locorégionale de la tumeur invasive mammaire</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Récidive à distance</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cancer du sein invasif controlatéral</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Décès toutes causes confondues</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Deuxième cancer primitif non mammaire (SPNBC)</td> <td></td> <td>X*</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Carcinome canalaire in situ (DCIS) ipsilatéral ou controlatéral</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>* à l'exception des cancers de la peau non-mélanome et des carcinome in-situ quel que soit le site</p> <p>Quel que soit le critère secondaire, les patients qui n'avaient pas eu d'événement étaient censurés à la date à laquelle ils étaient connus pour être sans événement.</p>	Événements pris en compte :	IDFS	IDFS-SPNBC	DFS	Récidive ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire	X	X	X	Récidive ipsilatérale locorégionale de la tumeur invasive mammaire	X	X	X	Récidive à distance	X	X	X	Cancer du sein invasif controlatéral	X	X	X	Décès toutes causes confondues	X	X	X	Deuxième cancer primitif non mammaire (SPNBC)		X*	X	Carcinome canalaire in situ (DCIS) ipsilatéral ou controlatéral			X
Événements pris en compte :	IDFS	IDFS-SPNBC	DFS																														
Récidive ipsilatérale de la tumeur invasive mammaire	X	X	X																														
Récidive ipsilatérale locorégionale de la tumeur invasive mammaire	X	X	X																														
Récidive à distance	X	X	X																														
Cancer du sein invasif controlatéral	X	X	X																														
Décès toutes causes confondues	X	X	X																														
Deuxième cancer primitif non mammaire (SPNBC)		X*	X																														
Carcinome canalaire in situ (DCIS) ipsilatéral ou controlatéral			X																														
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée en prenant en compte l'analyse de la survie sans maladie invasive (IDFS), le critère de jugement principal.</p> <p>Afin de détecter un HR à 0,75 en termes d'IDFS, correspondant à une amélioration de + 6,5% du taux d'IDFS à trois ans (70% dans le groupe trastuzumab vs. 76,5% dans le groupe trastuzumab emtansine), il a été calculé que 384 événements étaient requis pour atteindre une puissance de 80% avec un risque alfa bilatéral de 5%.</p> <p>Aussi, pour observer ce nombre d'événement, il était nécessaire d'inclure 1 484 patients dans l'étude.</p> <p>Avec cette taille de population et un suivi prévu de 10 ans après la randomisation du 1^{er} patient, cette étude avait une puissance d'environ 56% pour détecter un HR de 0,8 pour la survie globale correspondant à une amélioration de + 2,8% en termes de taux de survie à 3 ans (soit un taux de survie globale à 3 ans de 85% dans le groupe trastuzumab vs. 87,7% dans le groupe trastuzumab emtansine) avec un seuil de significativité bilatéral à 5%.</p>																																
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyses du critère principal</p> <p>Une analyse intermédiaire et une analyse finale de l'IDFS étaient prévues au protocole (Tableau 2). L'analyse intermédiaire était prévue après que 257 événements soient observés, soit 67% du total des événements attendus pour l'analyse finale (n=384). Lors de cette analyse intermédiaire, les seuils pour la significativité avaient été fixés à une valeur de $p < 0,0124$ ou un HR observé = 0,732</p>																																

afin de maintenir un risque d'erreur de type I bilatérale globale à un seuil de 5% si jamais l'analyse finale de l'IDFS était nécessaire.

Tableau 2. Analyses de l'IDFS prévues au protocole

Analyses de l'IDFS	Nombre d'événements	Seuil de O'Brien-Fleming ^a	Estimation du délai ^b
Intermédiaire	257 (67%)	p < 0,0124 ou HR observé = 0,732	48 mois
Finale	384 (100%)	p < 0,0462 ou HR observé = 0,816	64 mois

^a p selon un test du log-rank stratifié bilatéral

^b délai entre l'inclusion du 1^{er} patient et la date de gel des données

Un modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer le HR entre les deux groupes et leur intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}).

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer le taux d'IDFS à 3 ans et les intervalles de confiance correspondant (un test du log-rank a été utilisé pour comparer l'IDFS entre les 2 groupes de traitement).

La robustesse de l'analyse principale de l'IDFS a été évaluée au travers de deux autres analyses de sensibilité prenant en compte des règles de censure différentes :

- analyse 1 : censure des patients à la date à laquelle ils commençaient un nouveau traitement anti-cancéreux avant d'avoir un événement d'IDFS ;
- analyse 2 : censure des patients à la date à laquelle ils arrêtaient leur traitement quelle que soit la raison avant d'avoir un événement d'IDFS.

Analyses en sous-groupes pour le critère principal : prévues au protocole en fonction de l'âge, de l'origine, des facteurs de stratification, et d'autres facteurs pronostics potentiels à l'inclusion.

Analyses des critères secondaires :

Ces critères ont été analysés selon la même approche que celle utilisée pour le critère principal afin d'estimer les taux d'événements à 3 ans pour chaque groupe et le HR avec l'IC_{95%}.

Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole (cf. Tableau 3).

Une procédure d'analyse hiérarchique a été utilisée afin de contrôler le risque d'erreur globale de type I à 5%. Aussi, l'OS devait être testée pour la significativité uniquement si les résultats sur le critère principal de l'IDFS atteignaient la significativité.

Tableau 3. Analyses de l'OS prévues au protocole

Analyses de l'OS	Nombre d'événements	Seuil de O'Brien-Fleming ^a	Estimations du délai ^b et de la date de disponibilité ^c
<u>Intermédiaire 1</u> : lors de l'analyse intermédiaire de l'IDFS	150	p < 0,0009 ou HR observé < 0,5826	48 mois (juillet 2018)
<u>Intermédiaire 2</u> : lors de l'analyse finale de l'IDFS	206	p < 0,0053 ou HR observé < 0,6785	64 mois (juillet 2021)
<u>Intermédiaire 3</u>	279	p < 0,0184 ou HR observé < 0,754	88 mois (juin 2026)
<u>Finale</u>	367	p < 0,0462 ou HR observé < 0,8099	119 mois (2029)

^a p selon un test du log-rank stratifié bilatéral

^b délai entre l'inclusion du 1^{er} patient et la date de gel des données

^c Ces dates sont susceptibles d'évoluer en fonction du nombre d'événements observés

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1 486 patients ont été randomisés dans l'étude (N=743 dans chaque groupe) représentant la population ITT. Parmi ces patients, 27 n'ont jamais reçu le traitement prévu (4 patients du groupe trastuzumab emtansine et 23 patients du groupe trastuzumab).

La durée médiane de suivi a été de 41,4 mois dans le groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) et de 40,9 mois dans le groupe trastuzumab.

Les déviations majeures au protocole ont concerné 21% (156/743) des patients du groupe trastuzumab emtansine (dont 83/156 en cours d'étude) et 12,5% (93/743) dans le groupe trastuzumab. Dans le groupe trastuzumab emtansine, 78 des 83 déviations majeures en cours d'étude ont concerné un non-respect des ajustements de posologie (contre 4/9 dans le groupe trastuzumab).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. Tableau 4)

Les patients inclus étaient des femmes (à l'exception de 2 hommes dans le groupe trastuzumab emtansine et de 3 hommes dans le groupe trastuzumab). Les patients avaient un âge médian d'environ 49 ans. Environ la moitié des patients ont été inclus en Europe (54,2%), 22,5 % en Amérique du Nord et 23,3% dans le reste du monde.

Les caractéristiques pronostiques tumorales étaient similaires dans les 2 groupes, notamment le statut des récepteurs hormonaux (RH+ : 72,3%, RH- : 27,7%), le stade clinique initial (inopérable : 25,3%, opérable : 74,8%) et le statut pathologique ganglionnaire après le traitement préopératoire (positif : 46,4%, négatif ou non évalué : 53,6%).

Dans le cadre de la chimiothérapie néoadjuvante, tous les patients avaient reçu des taxanes, la majorité (76,9%) une anthracycline et 19,5% des patients un autre traitement anti-HER2 en plus du trastuzumab : il s'agissait du pertuzumab⁹ dans 18,3% des cas.

De façon cohérente avec la proportion de patients qui avaient une tumeur positive aux récepteurs hormonaux (72,3%), 70,9% des patients du groupe trastuzumab emtansine et 71,1% des patients du groupe trastuzumab recevaient un traitement hormonal concomitant. La majorité des patients bénéficiait d'une radiothérapie concomitante pour leur cancer (84,2% dans le groupe trastuzumab emtansine et 81,9% dans le groupe trastuzumab).

Au diagnostic¹⁰ :

- les stades de la tumeur principale les plus fréquents étaient :
 - cT2 (entre 2 et 5 cm de diamètre) dans la moitié des cas environ,
 - cT3 (plus de 5 cm de diamètre) dans un quart des cas (23,4%) ;
- la majorité des patients avait un stade de ganglion lymphatique cN0 (32,1%) ou cN1 (50,8%).

Au moment de la chirurgie¹¹ :

- deux tiers des patients (996/1486) avaient une petite tumeur après le traitement néoadjuvant :
 - ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis : 44,5% dans le groupe trastuzumab emtansine et 41,2% dans le groupe trastuzumab,
 - ypT1, ypT1c : respectivement 23,6% et 24,8%,
- le stade ypT2 a concerné respectivement 23,4% et 24,9% des patients ;
- les stades de ganglion lymphatique les plus fréquemment rapportés étaient ypN0 (respectivement 46,3% et 45,1%) suivi de ypN1 (respectivement 29,6% et 28,7%).

⁹ Il convient de noter que la commission de la Transparence a considéré, dans son avis du son avis du 06/07/2016, que le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein en situation néoadjuvante (SMR insuffisant).

¹⁰ Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté « pTNM » ou « ypTNM » en cas de traitement néoadjuvant.

¹¹ Le préfixe y indique que le classement a été établi après traitement néo-adjuvant.

Tableau 4. Caractéristiques à l'inclusion dans l'étude KATHERINE

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) (N=743)	Groupe trastuzumab (N=743)
Age, année		
Médiane	49,0	49,0
Sexe, n (%)		
Femme	741 (99,7)	740 (99,6)
Score ECOG, n (%)		
0	597 (80,3)	613 (82,5)
1	146 (19,7)	130 (17,5)
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	170 (22,9)	164 (22,1)
Europe de l'Ouest	403 (54,2)	403 (54,2)
Autres	170 (22,9)	176 (23,7)
Statut des récepteurs hormonaux #, n (%)		
Négatif*	209 (28,1)	203 (27,3)
Positif**	534 (71,9)	540 (72,7)
Statut ménopausique, n (%)		
Pré ménopausique	399 (53,7)	413 (55,6)
Post ménopausique	344 (46,3)	330 (44,4)
Sous-type histologique, n (%)		
Canalaire	688 (92,6)	679 (91,4)
Lobulaire	21 (2,8)	38 (5,1)
NOS	16 (2,2)	17 (2,3)
Autre	18 (2,4)	9 (1,2)
Stade de la tumeur (au diagnostic initial), n (%)		
cT1	99 (13,3)	81 (10,9)
cT2	365 (49,1)	389 (52,4)
cT3	177 (23,8)	185 (24,9)
cT4,cT4a,cT4b,cT4c	59 (7,9)	54 (7,3)
cT4d	43 (5,8)	34 (4,6)
cTX	0	0
Stade des ganglions lymphatiques régionaux (au diagnostic initial), n (%)		
cN0	237 (31,9)	239 (32,2)
cN1	385 (51,8)	370 (49,8)
cN2	75 (10,1)	99 (13,3)
cN3	43 (5,8)	33 (4,4)
cNX	3 (0,4)	2 (0,3)
Stade clinique au diagnostic, n (%)		
Opérable (stades T1-3N0-1M0)	558 (75,1)	553 (74,4)
Inopérable (stade T4NxM0 ou TxN2-3M0)	185 (24,9)	190 (25,6)
Traitement néoadjuvant anti-HER2 #, n (%)		
Trastuzumab seul	600 (80,8)	596 (80,2)
Trastuzumab + autre anti-HER2	143 (19,2)	147 (19,8)
Traitement néoadjuvant par pertuzumab #, n (%)		
Oui	133 (17,9)	139 (18,7)
Traitement antérieur par anthracycline, n (%)		
Oui	579 (77,9)	564 (75,9)
FEVG au screening		
Névalué	743	743
Médiane	62,00	62,00
Min.-Max	50,0 - 80,0	50,0 - 90,0
ECG au screening, n (%)		
Névalué	741	739
Normale	619 (83,5)	633 (85,7)
Anormale, non cliniquement important	122 (16,5)	105 (14,2)
Anormale, cliniquement important	0	1 (0,1)

ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; * : ER négatif et PgR négatif ou inconnu ; ** : ER et/ou PgR positif(s) ; # : selon eCRF

Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 7.

► Critère de jugement principal : survie sans maladie invasive (IDFS)

Au 25 juillet 2018, 256 patients avaient eu un événement de survie sans maladie invasive : 91 dans le groupe trastuzumab emtansine (12,1%) versus 165 dans le groupe trastuzumab (22,2%).

Lors de l'analyse intermédiaire en date du 25 juillet 2018, après un suivi médian de 41 mois, le traitement adjuvant par trastuzumab emtansine a démontré sa supériorité par rapport au trastuzumab sur la survie sans maladie invasive (critère principal) dans la population en ITT : HR=0,50 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,64] ; p <0,0001 inférieur au seuil prédéfini pour l'analyse intermédiaire (cf. figure 2). La médiane d'IDFS n'était estimable dans aucun des groupes de traitement.

Cette analyse intermédiaire concluante a été considérée comme l'analyse principale.

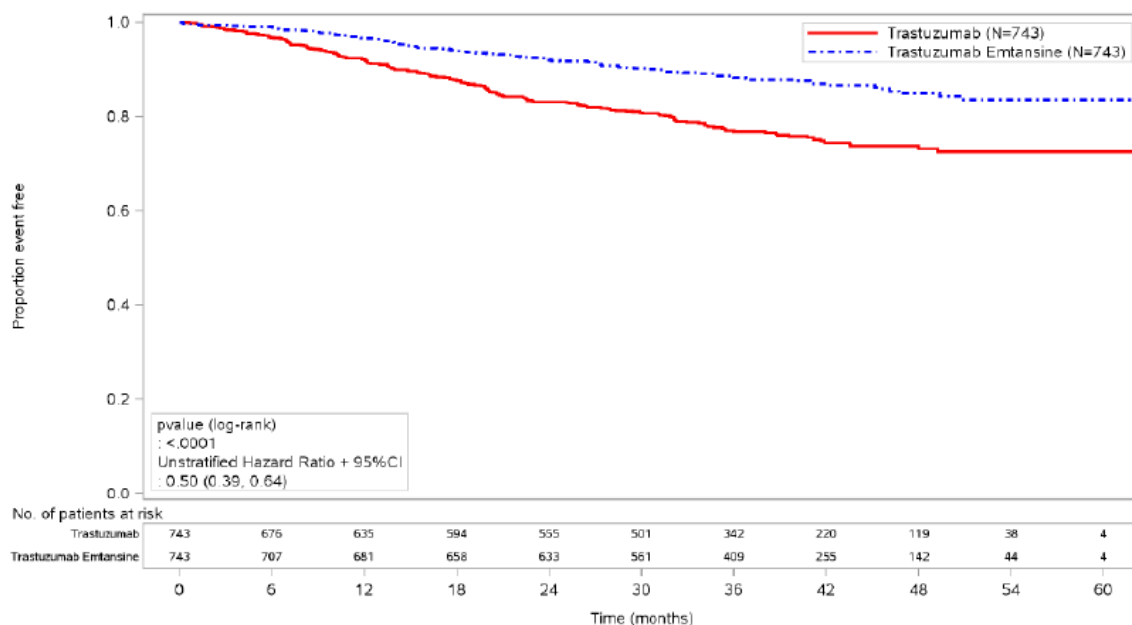


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive (IDFS) dans l'étude KATHERINE (au 25 juillet 2018)

Des résultats homogènes avec ceux de l'analyse principale ont été observés dans deux analyses de sensibilité prenant en compte des règles de censure différentes (analyse 1 : HR=0,51 IC_{95%} [0,39 ; 0,66] ; analyse 2 : HR=0,54 IC_{95%} [0,39 ; 0,74]).

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'événement de survie sans maladie invasive (IDFS) à 3 ans a été de 88,27% IC_{95%} [85,81 ; 90,72] dans le groupe trastuzumab emtansine versus 77,02% IC_{95%} [73,78 ; 80,26] dans le groupe trastuzumab, soit une différence de 11,25% entre les deux groupes.

Pour la majorité des patients ayant eu un événement de maladie invasive (IDFS), la récurrence à distance était le premier événement rapporté (10,5% vs 15,9%) parmi les événements composant le critère composite (IDFS). Les récurrences à distance en dehors du SNC ont été moins fréquentes chez les patients du groupe trastuzumab emtansine (32/743 ; 4,3%) comparativement au groupe trastuzumab (79/743 ; 10,6%). En revanche, il convient de souligner que plus de rechutes au niveau du SNC ont été constatées dans le groupe trastuzumab emtansine (43/743 ; 5,6%) que dans le groupe trastuzumab (30/743 ; 4,0%).

Tableau 5. Synthèse des premiers événements de maladie invasive (IDFS) survenus dans l'étude KATHERINE

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) (N=743)	Groupe trastuzumab (N=743)
Patients avec un événement		
n (%)	91 (12,2)	165 (22,2)
Premiers événements rapportés, n (%)		
Récidive à distance en dehors du SNC	32 (4,3)	79 (10,6)
Récidive à distance dans le SNC	43 (5,9)	30 (4,0)
Récidive locorégionale	11 (1,5)	43 (5,7)
Cancer du sein controlatéral	3 (0,4)	10 (1,3)
Décès sans événement antérieur	2(0,3)	3 (0,4)

► Critères de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

L'analyse réalisée au 25 juillet 2018 correspond à la première analyse intermédiaire de la survie globale (après l'observation de 150 décès) prévue au protocole.

A cette date d'analyse, les données étaient immatures avec 98 décès rapportés (42 dans le groupe trastuzumab emtansine et 56 dans le groupe trastuzumab). Les médianes n'étaient atteintes dans aucun des groupes et aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les deux traitements, HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,47 ; 1,05] ; NS (cf. Figure 3 et tableau 6).

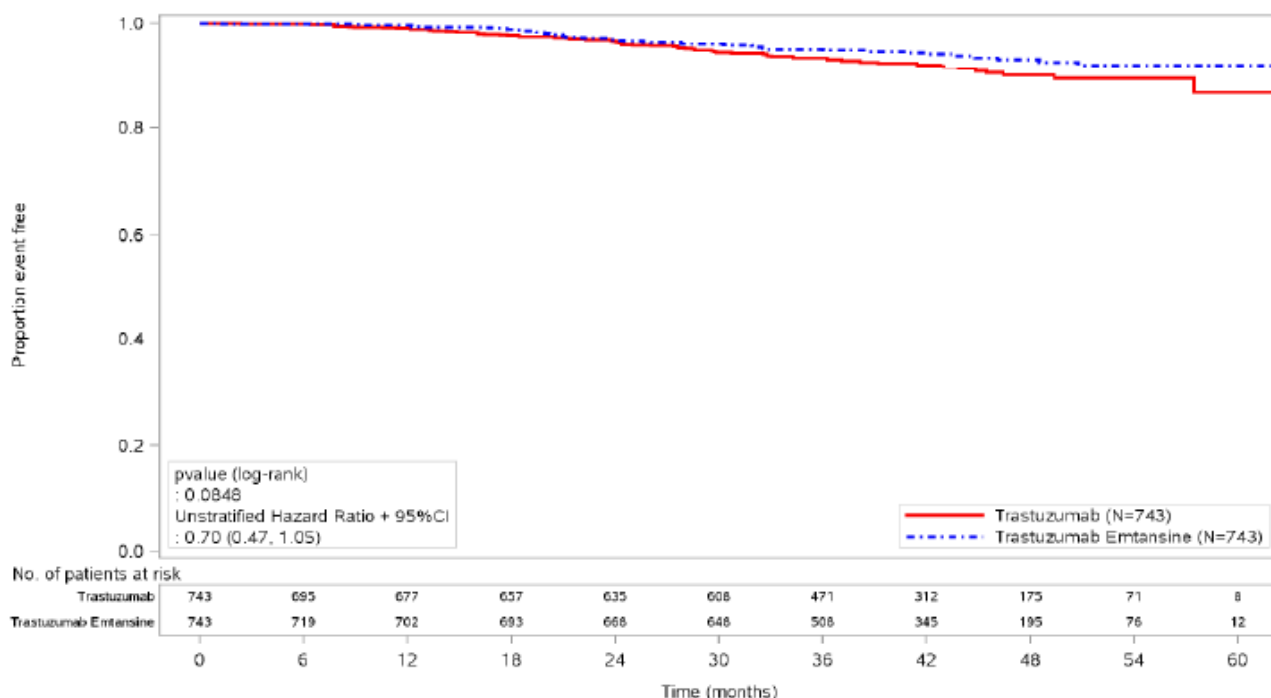


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de l'analyse intermédiaire de la survie globale dans l'étude KATHERINE (au 25 juillet 2018)

Le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 92,09% dans le groupe trastuzumab emtansine comparativement à 86,79% dans le groupe trastuzumab. A cet égard, afin de confirmer que KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'a pas un effet délétère sur la survie globale¹², l'EMA a demandé au titulaire de l'AMM d'assurer un suivi post-AMM des données de survie globale dans l'étude KATHERINE et de fournir l'analyse finale (cf. chapitre 08.6 Programme d'étude).

¹² EPAR KADCYLA, 14/11/2019

Tableau 6. Survie globale (critère secondaire hiérarchisé) dans l'étude KATHERINE (au 25 juillet 2018)

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) (N=743)	Groupe trastuzumab (N=743)
Patients avec un événement, n (%)	42 (5,7)	56 (7,5)
Patients sans événement, n (%)	701 (94,3)	687 (92,5)
Survie globale (analyse intermédiaire)		
Médiane	NE**	NE**
[IC ₉₅]	NE**	NE**
Min,-max,	0,1* - 62,7*	0,1* - 62,6*
HR [IC ₉₅]	0,70 [0,47 ; 1,05]	
p	0,0848 ; NS	
Taux de survie estimé à 3 et 5 ans		
% de patients sans événement à 3 ans [IC ₉₅ %]	95,18 [93,58 ; 96,79]	93,59 [91,71 ; 95,47]
% de patients sans événement à 5 ans [IC ₉₅ %]	92,09 [89,44 ; 94,74]	86,79 [80,95 ; 92,63]

* Données censurées. HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; NE : non estimé.

► Critères de jugement secondaires sans ajustement sur la multiplicité des tests (à visée exploratoire)

- **Survie sans maladie résiduelle, incluant les événements de deuxième cancer primitif non mammaire (IDFS-SPNBC)**

L'analyse de la survie sans maladie invasive incluant les seconds cancers primaires non mammaires a indiqué des résultats cohérents à ceux de l'analyse principale.

Au 25 juillet 2018, 95 patients du groupe trastuzumab emtansine (12,8%) avaient eu un événement d'IDFS-SPNBC comparativement à 167 du groupe trastuzumab (22,5%) : HR=0,51 ; IC₉₅% [0,40 ; 0,66]. Les médianes n'étaient atteintes dans aucun des groupes.

Le taux de patients sans événement de DFS à 3 ans a été de 87,68% dans le groupe trastuzumab emtansine comparativement à 76,89% dans le groupe trastuzumab.

- **Survie sans maladie (DFS)**

Au 25 juillet 2018, 98 patients du groupe trastuzumab emtansine (13,2%) avaient eu un événement de DFS comparativement à 167 du groupe trastuzumab (22,5%) : HR=0,53 ; IC₉₅% [0,41 ; 0,68]. Les médianes n'étaient atteintes dans aucun des groupes.

Le taux de patients sans événement de DFS à 3 ans a été de 87,41% dans le groupe trastuzumab emtansine comparativement à 76,89% dans le groupe trastuzumab.

- **Survie sans récurrence à distance (DRFI)**

Au 25 juillet 2018, 78 patients du groupe trastuzumab emtansine (10,5%) avaient eu une récurrence à distance comparativement à 121 du groupe trastuzumab (16,3%) : HR=0,60 ; IC₉₅% [0,45 ; 0,79]. Les médianes n'étaient atteintes dans aucun des groupes.

Le taux de survie sans récurrence à distance estimé à 3 ans a été de 89,69% dans le groupe trastuzumab emtansine comparativement à 83,01% dans le groupe trastuzumab.

Tableau 7. Synthèse des résultats d'efficacité de l'étude KATHERINE dans la population ITT (au 25 juillet 2018)

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) (N=743)	Groupe trastuzumab (N=743)
Critère principal		
Survie sans maladie invasive (IDFS)		
Patients avec un événement, n (%)	91 (12,2)	165 (22,2)
Médiane (en mois)	Non estimable	Non estimable
HR [IC _{95%}]	0,50 [0,39 ; 0,64]	
p	<0,0001	
% de patients sans événement à 3 ans [IC _{95%}]	88,27 [85,81 ; 90,72]	77,02 [73,78 ; 80,26]
Critère secondaire hiérarchisé		
OS		
Patients avec un événement, n (%)	42 (5,7)	56 (7,5)
HR [IC _{95%}]	0,70 [0,47 ; 1,05]	
p	0,0848 (NS)	
% de patients sans événement à 3 ans* [IC _{95%}]	95,18 [93,58 ; 96,79]	93,59 [91,71 ; 95,47]
% de patients sans événement à 5 ans* [IC _{95%}]	92,09 [89,44 ; 94,74]	86,79 [80,95 ; 92,63]
Autres critères secondaires - sans ajustement pour multiplicité des analyses		
IDFS-SPNBC (incluant les événements de deuxième cancer primitif en dehors du cancer du sein)		
Patients avec un événement, n (%)	95 (12,8)	167 (22,5)
HR [IC _{95%}]	0,51 [0,40 ; 0,66]	
Taux de patients sans événement à 3 ans, % [IC _{95%}]	87,68 [85,18 ; 90,18]	76,89 [73,65 ; 80,14]
DFS		
Patients avec un événement, n (%)	98 (13,2)	167 (22,5)
HR [IC _{95%}]	0,53 [0,41 ; 0,68]	
Taux de patients sans événement à 3 ans, % [IC _{95%}]	87,41 [84,88 ; 89,93]	76,89 [73,65 ; 80,14]
Intervalle sans récurrence à distance (DRFI)		
Patients avec un événement, n (%)	78 (10,5)	121 (16,3)
HR [IC _{95%}]	0,60 [0,45 ; 0,79]	
Taux de patients sans événement à 3 ans, % [IC _{95%}]	89,69 [87,37 ; 92,01]	83,01 [80,10 ; 85,92]

HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance. NB : Analyses non stratifiées.

* Le taux de patients sans événement à 3 ans et le taux de survie à 5 ans ont été calculés à partir des estimations de Kaplan-Meier

► **Analyses en sous-groupes** (cf. Annexe 2)

Des résultats cohérents ont été suggérés dans les analyses en fonction des sous-groupes prédéfinis, en particulier ceux concernant les facteurs de stratification. Néanmoins, la quantification précise du bénéfice de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab chez les patients atteints de petites tumeurs (ypTmic, ypT1a, ypT1b, ypT1c) sans maladie ganglionnaire ou avec peu de maladie ganglionnaire (un ou deux ganglions lymphatiques positifs) ne peut être déterminée notamment en raison de l'hétérogénéité des patients inclus. Dans le sous-groupe ypTmic, ypT1a, ypT1b, ypT1c (N=637), le HR a été de 0,66 avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0,44 à 1.

► **Traitements ultérieurs**

Plus de patients dans le groupe trastuzumab (18,2%) ont reçu des traitements ultérieurs (c'est-à-dire après traitement adjuvant) que dans le groupe trastuzumab emtansine (9,7%). Il convient de noter que, parmi les 131 patients (18,2%) du groupe trastuzumab ayant eu un traitement ultérieur, environ un tiers (48/131, 36,6%) ont reçu du trastuzumab et un quart (33/131, 25,2%) du trastuzumab emtansine alors que ces traitements représentent le traitement standard au stade avancé (en l'absence de contre-indication).

Tableau 8. Synthèse des traitements ultérieurs de l'étude KATHERINE

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) (N=740)	Groupe trastuzumab (N=720)
Patients ayant eu au moins un traitement ultérieur		
n (%)	72 (9,7)	131 (18,2)
Parmi les traitements ultérieurs les plus fréquents, n (%)		
capécitabine	24 (3,2)	35 (4,9)
trastuzumab	35 (4,7)	83 (11,5)
pertuzumab	11 (1,5)	48 (6,7)
trastuzumab emtansine	4 (0,5)	33 (4,6)
taxane	17 (2,3)	77 (10,7)
lapatinib	19 (2,6)	20 (2,8)

09.2 Qualité de vie

Dans l'étude KATHERINE réalisée en ouvert, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide :

- du questionnaire EORTC QLQ-C30 et
- du module spécifique du cancer du sein QLQ-BR23 qui sont adaptés à la population évaluée. Les items questionnaire EORTC QLQ-BR-23 portent notamment sur les changements post-chirurgie (comme l'image corporelle, la fonction sexuelle, les symptômes localisés).

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévu au protocole. La qualité de vie a donc été évaluée de manière exploratoire.

Dans ce contexte, du fait du caractère subjectif des données de qualité de vie recueillies, la pertinence clinique des données issues d'une étude en ouvert est limitée. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats. L'absence de détérioration de la qualité de vie avec le trastuzumab emtansine ne peut être revendiquée.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude KATHERINE

Les données de tolérance de l'étude de phase III (KATHERINE) sont issues de l'analyse intermédiaire en date du 25 juillet 2018. A cette date, le suivi médian des patients était de 41 mois.

Au total, 18,0% des patients du groupe trastuzumab emtansine et 2,1% des patients du groupe trastuzumab ont eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ; les plus fréquemment rapportés dans le groupe trastuzumab emtansine ont été une diminution du taux de plaquettes (4,2%), une augmentation de la bilirubine sérique (2,6%), une diminution de la fraction d'éjection (1,2%), une augmentation des ASAT (1,6%), une augmentation des ALAT (1,5%) et une neuropathie périphérique sensorielle (1,5%).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été de 12,7% dans le groupe trastuzumab emtansine et de 8,1% dans le groupe trastuzumab ; les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$ des patients dans un des deux groupes) ont été une mastite (1,1% des patients du groupe trastuzumab emtansine et 0,8% dans le groupe trastuzumab) et une diminution du taux de plaquettes (respectivement 1,4% et 0%).

Au moins un événement indésirable de grades ≥ 3 a été observé chez 25,7% des patients dans le groupe trastuzumab emtansine et chez 15,4% dans le groupe trastuzumab. Les événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés les plus fréquemment ($\geq 2\%$ des patients dans un des groupes) ont été les suivants : diminution du taux de plaquette (5,7% dans le groupe trastuzumab emtansine et 0,3% dans le groupe trastuzumab) et une hypertension (respectivement 2,0% et 1,3%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients dans l'un des deux groupes) ont été : fatigue, nausées, lésion cutanée suite à une radiation, arthralgie, céphalée, augmentation des ASAT, bouffées de chaleur, diminution du taux des plaquettes, une augmentation des ALAT et un épistaxis.

Dans le groupe trastuzumab emtansine, 90 patients (12,2%) ont eu au moins un événement indésirable ayant conduit à une réduction de dose. Les événements indésirables ayant conduit à une interruption de traitement ont été rapportés chez :

- 14,3% des patients dans le groupe trastuzumab emtansine : diminution du taux des plaquettes (14/740 [1,9%] vs. 1/720 [0,1%] dans le groupe trastuzumab), augmentation des ASAT (12/740 [1,6%] vs. 0) et diminution du taux de neutrophiles (9/740 [1,2%] vs. 0) ;
- 5,1% des patients dans le groupe trastuzumab : diminution de la fraction d'éjection (11/720 [1,5%] dans le groupe trastuzumab vs. 7/740 [0,9%] dans le groupe trastuzumab emtansine).

Une patiente du groupe trastuzumab emtansine a eu un événement indésirable ayant conduit au décès. Il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne qui a été considéré comme lié au traitement par trastuzumab emtansine par les investigateurs.

Le résumé des données de tolérance est fourni dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Résumé des événements indésirables dans l'étude KATHERINE

	Groupe trastuzumab emtansine (TDM-1) N=740	Groupe trastuzumab N=720
Nombre de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable, n (%)	731 (98,8)	672 (93,3)
Grade 1 ou 2	541 (73,1)	561 (77,9)
Grades ≥ 3	190 (25,7)	111 (15,4)
Grade 5	1 (0,1)	0
Événement indésirable grave	94 (12,7)	58 (8,1)
Nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable ayant conduit au décès	1 (0,1)	0 (0)
Événement indésirable conduisant à l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude, en excluant les switch, n (%)	133 (18,0)	15 (2,1)
Événement indésirable conduisant à une interruption d'au moins un traitement de l'étude, en excluant les switch*, n (%)	106 (14,3)	37 (5,1)
Événement indésirable conduisant à une réduction de dose de trastuzumab emtansine, n (%)	90 (12,2)	0

* Dans le groupe trastuzumab emtansine, seuls les événements indésirables liés au trastuzumab emtansine sont évalués.

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Hépatotoxicité

La proportion de patients ayant eu au moins un événement d'hépatotoxicité a été de 37,3% dans le groupe trastuzumab emtansine (dont 1,6% de grades ≥ 3) et de 10,6% dans le groupe trastuzumab (dont 0,4% de grades ≥ 3) ; les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients dans chaque bras) ont été une augmentation (t trastuzumab emtansine vs trastuzumab) :

- des ASAT (28,4% vs. 5,6%), des ALAT (23,1% vs. 5,7%),
- de la phosphatase alcaline sérique (8,2% vs. 1,8%),
- de la bilirubine sérique (6,6% vs. 0,3%) et
- de la gamma glutamyltransférase (3,6% vs. 0,6%).

Thrombopénie

Une diminution du taux de plaquettes a été observée chez 28,5% des patients du groupe trastuzumab emtansine (dont 5,7% de grade 3) et chez 2,4% du groupe trastuzumab (dont 0,3% de grade 3). Seize événements (15 dans le groupe trastuzumab emtansine et 1 dans le groupe trastuzumab) ont été de grade 4 et aucun EI de grade 5 n'a été rapporté.

Hémorragies

Au moins un événement hémorragique a été observé chez 29,2% des patients du groupe trastuzumab emtansine (dont 0,4% de grade 3) et chez 9,6% du groupe trastuzumab (dont 0,3% de grade 3). Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$) ont été un épistaxis (21,5% vs. 3,5%), une contusion (1,8% vs. 1,1%), une hémorragie vaginale (1,6% vs. 0,8%), un hématome (1,4% vs. 0,8%), une hémorragie rectale (1,4% vs. 0,7%), des ménorragies (1,5% vs. 0,3%), une hémorragie buccale (1,6% vs. 0,1%) et des saignements gingivaux (1,2% vs. 0,1%).

Aucun événement de grade 4 n'a été rapporté et un décès a été rapporté dans le groupe trastuzumab emtansine (hémorragie intracrânienne).

Réactions à la perfusion / hypersensibilité

La proportion de patients ayant eu au moins une réaction à la perfusion ou d'hypersensibilité a été de 7,7% dans le groupe trastuzumab emtansine (dont un patient a eu une hypersensibilité de grade 3) et 2,6% dans le groupe trastuzumab (aucun de grade ≥ 3) ; les plus fréquents ont été des frissons (2,4% vs. 0,3%), une pyrexie (2,2% vs. 0,6%) et des réactions à la perfusion (1,6% vs. 0,6%). La quasi-totalité (98,8%) des événements était de grade 1 ou 2.

Cardiotoxicité

Au total, la proportion de patients ayant eu au moins un événement cardiaque (i.e. diminution de la fraction d'éjection, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, dysfonction diastolique) a été de 3,1% dans le groupe trastuzumab emtansine et de 5,6% dans le groupe trastuzumab. Quatre patients du groupe trastuzumab emtansine (0,5%) et 9 du groupe trastuzumab (1,3%) ont eu un événement de grade 3. Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été rapporté quel que soit le bras.

Selon une revue par un comité indépendant des données cardiaques, la proportion d'événements cardiaques a été de 2,6% (19 événements) dans le groupe trastuzumab emtansine et de 3,8% (27 événements) dans le groupe trastuzumab. Dans la majorité des cas, le premier événement a été rapporté dans les six premiers mois de traitement.

Toxicité pulmonaire

La proportion de patients ayant eu un événement pulmonaire (i.e. pneumonie radio-induite, pneumonie, fibrose pulmonaire, lésion pulmonaire suite à une radiation) a été de 2,8% dans le groupe trastuzumab emtansine (dont 0,4% de grade 3) et de 0,8% dans le groupe trastuzumab (aucun de grade 3). Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été rapporté quel que soit le groupe.

Neuropathies périphériques

La proportion de patients avec au moins une neuropathie périphérique a été de 32,3% dans le groupe trastuzumab emtansine (dont 1,6% de grades ≥ 3) et de 16,9% dans le groupe trastuzumab (dont 0,1% de grades ≥ 3). Les événements les plus fréquemment rapportés (au moins 1% des patients) ont été une neuropathie périphérique sensorielle (18,6% vs. 6,9%), une paresthésie (8,1% vs. 5,7%), une faiblesse musculaire (2,0% vs. 1,7%), une neuropathie périphérique moteur (2,2% vs. 1,1%), une dysesthésie (0,9% vs. 1,0%), une névralgie (1,2% vs. 0,7%) et une neuropathie périphérique dont le type n'était pas spécifié (0,8% vs. 1,0%).

9.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Trastuzumab emtansine (KADCYLA) fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen soumis lors du dépôt du dossier de demande d'AMM. La version en vigueur au moment de la rédaction de ce dossier est la version 9.2 approuvée par le CHMP 19 novembre 2019.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Pneumopathies interstitielles / Syndrome de détresse respiratoire aiguë- Toxicité hépatique- Hyperplasie nodulaire régénérative du foie- Réaction liée à la perfusion- Réactions d'hypersensibilité- Dysfonctionnement ventriculaire gauche- Thrombocytopenie- Neuropathie périphérique
--------------------------------------	--

Risques importants potentiels	- Toxicité fœtale - Erreur médicamenteuse
Informations manquantes	- Patientes atteintes d'insuffisance hépatique - Patientes avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% - Patientes âgées de 75 ans ou plus - Femme enceinte ou allaitante - Impact clinique des anticorps anti-médicament - Utilisation de tests HER2 non-validés

Le plan de pharmacovigilance de KADCYLA, en plus de la pharmacovigilance de routine comprend une analyse spécifique des données de tolérance portant sur certains risques et/ou informations manquantes dans les essais cliniques en cours :

- dysfonctionnement ventriculaire gauche : MO28231 (KAMILLA), BO27938 (KATHERINE), BO28407 (KAITLIN), BO28408 (KRISTINE)
- tolérance chez les patientes âgées : MO28231 (KAMILLA), BO27938 (KATHERINE), BO28407 (KAITLIN), BO28408 (KRISTINE)
- utilisation de tests HER2 non-validés : MO28231 (KAMILLA)
- anticorps anti-médicament : BO27938 (KATHERINE), BO28407 (KAITLIN), BO28408 (KRISTINE)
- patientes avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% : BO39807.

9.3.3 Données issues du RCP

Le RCP a été modifié (rectificatif d'AMM du 11/05/2017) pour préciser que le risque d'hémorragies pouvait survenir chez des patients ne présentant pas de thrombocytopénie.

Dans le RCP, il est décrit que : « La sécurité du trastuzumab emtansine a été évaluée chez 2 611 patients atteints d'un cancer du sein dans les études cliniques. Dans cette population de patients :

- les réactions indésirables graves les plus fréquentes (> 0,5 % des patients) étaient : hémorragie, fièvre, thrombocytopénie, dyspnée, douleurs abdominales, douleurs musculosquelettiques et vomissements.
- les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 25 %) avec le trastuzumab emtansine étaient : nausées, fatigue, douleurs musculosquelettiques, hémorragie, céphalées, augmentation des transaminases, thrombocytopénie et neuropathie périphérique. La majorité des réactions indésirables rapportées était d'une sévérité de grade 1 ou 2.
- les réactions indésirables de grade ≥ 3 selon les critères Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) les plus fréquentes (> 2 %) étaient : thrombocytopénie, augmentation des transaminases, anémie, neutropénie, fatigue et hypokaliémie. »

09.4 Données d'utilisation : ATU de cohorte

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 08/08/2019 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour une extension d'indication thérapeutique au laboratoire Roche pour KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans l'indication suivante : « *Kadcyla, en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab* ».

L'indication retenue pour l'ATU est moins restrictive que celle validée par l'AMM car elle ne fait pas mention du taxane dans les traitements antérieurs à la différence du libellé d'AMM qui requiert un traitement néoadjuvant par taxane et trastuzumab dans les antécédents de traitement.

Au cours de la période du 26/08/2019 au 30/03/2020 (date de fin de l'ATU de cohorte), 425 demandes d'accès ont été reçues dont 356 ont été accordées et 352 patients ont été traités.

Données cliniques et démographiques recueillies

Les principales caractéristiques des 352 patients traités étaient les suivantes : il s'agissait principalement de femmes (N=351/352), avec un âge médian de 53 ans. La fraction d'éjection ventriculaire (FEV) était normale et/ou \geq à 50%. Au diagnostic initial, 90,1% des cancers du sein HER2+ étaient de type canalaire (N =317/352) et les classifications TNM principales étaient :

- T2N1M0 : 27,3% (96/352),
- T2N0M0 : 24,1% (85/352)
- T3N1M0 : 11,4% (40/352).

L'ensemble des patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie néoadjuvante, principalement reçu du cyclophosphamide (30,1%), de l'épirubicine (28,5%), du paclitaxel (22,1%) et du docétaxel (13,4%). L'ensemble des patients avaient également reçu un traitement néoadjuvant anti HER2+ à base de trastuzumab. On note que 8,5% (N=30/352) ont reçu du pertuzumab en plus du trastuzumab. La moitié des patients (52,3%) avaient reçu un traitement antérieur par radiothérapie (N=184/352) et 60,2% des patients ont reçu un traitement adjuvant par anti HER2 en monothérapie dans l'attente du résultat de la pCR (n=212/352) avec un maximum de 2 cures tel qu'autorisé par le PUT de septembre 2019.

Données de suivi

Parmi les 352 patients traités, des données de suivi ont été renseignées pour 183 patients parmi lesquels :

- 9 patients ont eu une diminution de dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine) et 1 patient a eu une diminution de dose puis un arrêt du KADCYLA (trastuzumab emtansine) pour effet indésirable après 7 cycles.
- 9 patients ont arrêté leur traitement par KADCYLA (trastuzumab emtansine) au cours de l'ATUc : 6 pour effet indésirable (dont un cas a été rapporté au CRPV) et 3 par souhait du patient.

Données préliminaires sur la réponse au traitement

Parmi les 352 patients traités, une évaluation tumorale selon RECIST version 1.1 a été renseignée pour 49 patients : 63,3% étaient en réponse complète ou partielle (n=31/49) avec une durée médiane de suivi de 2,5 mois.

Données de pharmacovigilance

Entre le 26/08/2019 et le 30/03/2020, 4 cas de pharmacovigilance reliés au traitement par KADCYLA (trastuzumab emtansine) ou de causalité non précisée, ont été rapportés. Ces 4 cas comprenaient 5 effets indésirables dont 3 graves : deux cytolyses hépatiques (une de grade 1, une autre de grade 3) et une réaction allergique sévère. Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté.

09.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de KADCYLA (trastuzumab emtansine) en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ ont été évaluées dans une étude KATHERINE de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert versus trastuzumab chez 1 486 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+. Ces patients avaient une maladie résiduelle invasive documentée au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète [pathological complete response ou pCR]), après avoir reçu un traitement néoadjuvant à base de taxane et au moins un traitement anti-HER2 dont le trastuzumab. Les patients étaient éligibles en cas de cancer de stade clinique T1-T4, N0-3, M0, à l'exclusion de ceux ayant une maladie résiduelle in-situ ou un stade T1a/bN0.

Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir le trastuzumab emtansine (administré par voie I.V. à 3,6 mg/kg) ou le trastuzumab (par voie I.V. à 6 mg/kg) à J1 de chaque cycle de 3 semaines pendant 14 cycles. La randomisation a été stratifiée selon le stade clinique initial (opérable vs. inopérable), le statut des récepteurs hormonaux et le statut ganglionnaire pathologique évalué après le traitement préopératoire.

Les patients avaient un âge médian était d'environ 49 ans. Il s'agissait principalement de femmes (à l'exception de 5 hommes) majoritairement en bon état général. Les caractéristiques pronostiques

tumorales, correspondant notamment aux facteurs de stratification, étaient similaires dans les deux groupes : statut des récepteurs hormonaux (positif : 72,3%, négatif : 27,7%), stade clinique initial (inopérable : 25,3%, opérable : 74,8%), statut pathologique ganglionnaire après le traitement préopératoire (positif : 46,4%, négatif ou non évalué : 53,6%) et traitement anti-HER2 préopératoire (trastuzumab, trastuzumab plus traitement[s] anti-HER2). Dans le cadre de la chimiothérapie néoadjuvante, tous les patients avaient reçu des taxanes, la majorité (76,9%) une anthracycline et 19,5% un autre traitement anti-HER2 en plus du trastuzumab : principalement l'association du trastuzumab et du pertuzumab dans 18,3% des cas. A l'inclusion, 12,11% des patients avaient une tumeur de 2 cm ou moins de diamètre et chez près d'un tiers des patients, le cancer ne s'était pas propagé aux ganglions lymphatiques (cN0).

► **Efficacité** (cf. tableau 7)

Lors de l'analyse intermédiaire en date du 25 juillet 2018 réalisée après un suivi médian de 41 mois, la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) a été démontrée par rapport au trastuzumab sur le critère de jugement principal, la survie sans maladie invasive (IDFS)¹³. Le HR a été de 0,50 IC_{95%} [0,39 ; 0,64] ; p <0,0001, sans que les médianes ne soient estimables. L'estimation du taux de patients n'ayant pas eu d'événement d'IDFS à 3 ans a été de 88,3% dans le groupe KADCYLA (trastuzumab emtansine) comparativement à 77% dans le groupe trastuzumab soit une différence absolue de 11,3% en faveur du groupe trastuzumab emtansine. L'analyse intermédiaire ayant été statistiquement significative, elle est devenue l'analyse principale et la survie globale a été testée séquentiellement comme requis par le plan d'analyse statistique.

Lors de la première analyse intermédiaire (après l'observation de 150 décès) prévue au protocole, la supériorité sur la survie globale n'a pas été démontrée : HR=0,70 ; IC_{95%} [0,47 ; 1,05] ; p=0,0848, NS. La médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes. Le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 92,09% dans le groupe trastuzumab emtansine comparativement à 86,79% dans le groupe trastuzumab. Afin de confirmer que KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'a pas un effet délétère sur la survie globale, l'EMA a demandé au titulaire de l'AMM d'assurer un suivi post-AMM des données de survie globale dans l'étude KATHERINE et de fournir l'analyse finale (attendue pour le 30/06/2024, cf. chapitre 08.6 Programme d'étude).

Les résultats sur les critères analysés sans gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses ont été comme suit :

- survie sans maladie résiduelle, incluant les événements de deuxième cancer primitif non mammaire (IDFS-SPNBC) : taux de patients sans événement de IDFS-SPNBC à 3 ans : 87,68% dans le groupe trastuzumab emtansine et 76,89% dans le groupe trastuzumab.
 - survie sans maladie (DFS) : taux de patients sans événement de DFS à 3 ans : 87,41% dans le groupe trastuzumab emtansine et 76,89% dans le groupe trastuzumab.
- Des résultats cohérents ont ainsi été observés pour la survie sans maladie invasive incluant les seconds cancers primaires en dehors du sein (IDFS-SPNBC).
- intervalle sans récurrence à distance (DRFI) : taux de survie sans récurrence à distance estimé à 3 ans : 89,69% dans le groupe trastuzumab emtansine et 83,01% dans le groupe trastuzumab.

Dans cette étude en ouvert, la qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire (absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests). Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats et l'absence de détérioration de la qualité de vie avec le trastuzumab emtansine ne peut être revendiquée.

► **Tolérance**

Plus d'événements indésirables ont été rapportés dans le groupe trastuzumab emtansine que dans le groupe trastuzumab :

- événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement : 18,0% vs. 2,1%
- événements indésirables de grades ≥ 3 : 25,7% vs. 15,4%
- événements indésirables graves : 12,7% vs. 8,1%

¹³ La survie sans maladie invasive (IDFS)¹³, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition d'une récurrence ipsilatérale d'une tumeur du sein invasive, d'une récurrence locale ou régionale ipsilatérale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence à distance, d'un cancer du sein invasif contralatéral ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

- une patiente du groupe trastuzumab emtansine a eu un événement indésirable lié au traitement (hémorragie intracrânienne) ayant conduit au décès.

Dans le groupe trastuzumab emtansine, 90 patients (12,2%) ont eu au moins un événement indésirable ayant conduit à une réduction de dose. Dans le groupe trastuzumab, les réductions de dose n'étaient pas autorisées.

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été (trastuzumab emtansine vs trastuzumab) :

- hépatotoxicité : 37,3% (dont 1,6% de grades ≥ 3) vs. 10,6% (dont 0,4% de grades ≥ 3) ;
- thrombopénie : 28,5% (dont 5,7% de grade 3) vs. 2,4% (dont 0,3% de grade 3) ;
- hémorragies : 29,2% (dont 0,4% de grade 3) vs. 9,6% (dont 0,3% de grade 3) ;
- réactions à la perfusion / hypersensibilité : 7,7% (dont un patient a eu une hypersensibilité de grade 3) et 2,6% (aucun de grade ≥ 3) ;
- cardiotoxicité (diminution de la fraction d'éjection, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, dysfonction diastolique) : 3,1% (dont 0,5% de grade 3) vs. 5,6% (dont 1,3% de grade 3) dans le groupe trastuzumab. Selon une revue par un comité indépendant des données cardiaques, la proportion d'événements cardiaques a été de 2,6% dans le groupe trastuzumab emtansine et de 3,8% dans le groupe trastuzumab ;
- toxicité pulmonaire (pneumonie radio-induite, pneumonie, fibrose pulmonaire, lésion pulmonaire suite à une radiation) : 2,8% (dont 0,4% de grade 3) vs. 0,8% (aucun de grade 3) ;
- neuropathies périphériques : 32,3% (dont 1,6% de grades ≥ 3) vs. 16,9% (dont 0,1% de grades ≥ 3).

Discussion

Il convient de souligner les points de discussion suivants :

- alors qu'une méthodologie en double-aveugle était faisable, l'étude a été réalisée en ouvert ce qui est discutable car susceptible d'introduire des biais dont les biais de suivi (notamment pour le choix des traitements ultérieurs) et d'évaluation ;
- la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab a été démontrée sur la survie sans maladie invasive (IDFS) avec un suivi médian de 41 mois. Néanmoins, cette supériorité ne s'est pas traduite par un gain en survie globale lors la première analyse intermédiaire. La prochaine analyse intermédiaire est attendue en juillet 2021 et les résultats finaux en 2029¹⁴. Compte tenu des incertitudes sur les résultats, des données avec un suivi supplémentaire ont été demandées par l'EMA dans le cadre d'une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) ;
- une corrélation positive entre le critère de survie sans maladie et survie globale a été observée avec les traitements anti-HER2 dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+¹⁵, permettant d'estimer notamment l'effet seuil de substitution (STE, surrogate threshold effect), qui fait raisonnablement espérer d'obtenir un gain en survie globale lorsque la survie sans maladie est d'un certain niveau. Ce STE a pu varier entre 0,56 et 0,81 selon les données utilisées. Si une telle association justifie la poursuite du développement au vu de la démonstration sur le critère de substitution, la sensibilité des estimations de cette association à des résultats extrêmes et le caractère exploratoire et non démonstratif de ces analyses imposent de ne pas considérer le modèle de substitution sous-jacent comme définitivement acquis. Le résultat sur le critère de substitution ne pourra sans doute jamais remplacer la démonstration sur la survie globale, qui reste à ce jour nécessaire pour une décision de santé publique indiscutable et pour un éclairage complet de la décision partagée entre les prescripteurs et les patients. La Commission souligne que l'indisponibilité de l'estimation de l'effet sur la survie globale, immature à la date de cette évaluation, est temporaire : le plan statistique permettra de confirmer ou non l'intérêt de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- les patients qui arrêtaient le traitement par KADCYLA (trastuzumab emtansine) pouvaient poursuivre un traitement par trastuzumab (switch) ce qui est susceptible d'introduire un biais en faveur du trastuzumab emtansine, les patients ayant arrêté KADCYLA pouvant ainsi tirer profit

¹⁴ Ces dates sont susceptibles d'évoluer en fonction du nombre d'événements observés.

¹⁵ Saad, E. D. et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019, 20 : 361-70

du trastuzumab : 71 patients (9,6%) sont ainsi passés du trastuzumab emtansine au trastuzumab au cours de l'étude ;

- à l'inclusion, 12,11% des patients avaient une tumeur ≤ 2 cm de diamètre et chez près d'un tiers des patients, le cancer ne s'était pas propagé aux ganglions lymphatiques (cN0). Du fait de l'hétérogénéité des patients inclus, il existe des incertitudes sur la quantification du bénéfice clinique du KADCYLA (trastuzumab emtansine) chez les patients atteints de petites tumeurs (ypTmic, ypT1a, ypT1b, ypT1c) sans maladie ganglionnaire ou avec peu d'envahissement ganglionnaire (un ou deux ganglions lymphatiques positifs) ;
- la transposabilité des résultats n'est pas garantie dans la mesure où le profil des patients n'est pas superposable à celui des patients français en ce qui concerne :
 - l'utilisation du PERJETA (pertuzumab) : 18% des patients de l'étude ont été traité par cet anti-HER2 en plus du trastuzumab alors, qu'en France, ce médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (SMR insuffisant en néoadjuvant, avis de la Commission de la transparence du 05/06/2019) ;
 - les traitements ultérieurs: il n'est pas garanti que les traitements ultérieurs reflètent la prise en charge usuelle en France : dans le groupe trastuzumab, parmi les 131 patients ayant eu un traitement ultérieur en cas de progression au stade métastatique, seul un tiers (36,6%, 48/131) ont reçu du pertuzumab et un quart (25,2%, 33/131) du KADCYLA (trastuzumab emtansine) alors que ces traitements^{16,17} représentent le traitement standard (en l'absence de contre-indication) au stade avancé et qu'ils ont démontré un allongement de la survie globale au stade métastatique. Le caractère sous-optimal des traitements ultérieurs dans le groupe trastuzumab est donc questionnable.
- Enfin, les résultats observés dans cette étude ne peuvent être extrapolés aux patients avec une maladie résiduelle in situ ni à ceux classés T1a/bN0 avant la chimiothérapie néoadjuvante dans la mesure où ils ne pouvaient être inclus dans l'étude : des données spécifiques sont nécessaires pour déterminer l'efficacité dans cette sous-population.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites notamment en termes de transposabilité des résultats, KADCYLA (trastuzumab emtansine) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en raison de son efficacité sur la morbidité, en termes de survie sans maladie invasive. Il est attendu un impact sur la survie globale. Cependant, en l'état actuel du dossier et dans l'attente des résultats de l'analyse finale, l'impact sur la mortalité n'est pas démontré à partir des données disponibles avec un court recul. La qualité de vie est difficile à apprécier sur la base des données exploratoires fournies.

09.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM, le titulaire a pour obligation de mettre en place des mesures post-autorisation ci-après :

Description	Date
PAES : afin d'apporter des données supplémentaires d'efficacité du trastuzumab emtansine dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre l'analyse finale d'OS de l'étude clinique de phase III, randomisée, en ouvert, KATHERINE (BO27938).	30 juin 2024*

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence relatif à PERJETA en date du 24 juillet 2013 (SMR important et ASMR III en association au trastuzumab et au docétaxel dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique).

¹⁷ Avis de la commission de la Transparence relatif à KADCYLA en date du 19 mars 2014 (SMR important et ASMR II en monothérapie par rapport à l'association lapatinib (TYVERB) + capécitabine (XELODA) en termes de survie sans progression et de survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, la Commission de la transparence considère que KADCYLA, en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association).

* A l'occasion de la prochaine soumission, de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie globale, auprès de l'EMA en 2021, ce calendrier sera mis à jour (étant donné que le nombre d'événements survenus diffère du protocole, les dates seront modifiées).

Dans son dossier le laboratoire indique qu'aucune étude en cours n'est susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication, de nouvelle indication dans le cancer du sein précoce.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée. Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes associée à une thérapie ciblée par trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, mais sont systématiquement associés à du trastuzumab de façon concomitante ou séquentielle. L'ajout du trastuzumab aux protocoles de chimiothérapie (néo)adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, en augmentant leur survie sans maladie et leur survie globale. A la fin du dernier cycle de chimiothérapie, le traitement par trastuzumab doit être maintenu en monothérapie d'entretien pendant 1 an. Un traitement pendant deux ans n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (étude HERA).

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, si la tumeur exprime également des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie doit être également instaurée.

On note également qu'un autre anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2, le pertuzumab (PERJETA) dispose notamment d'une AMM, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, en situation néoadjuvante et/ou adjuvante d'un cancer du sein précoce HER2+. Toutefois, la Commission de la transparence a considéré dans ses avis du 06/07/2016 et du 05/06/2019 que PERJETA n'a de place ni en traitement néoadjuvant ni en traitement adjuvant avec un risque élevé de récurrence, dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2+ (SMR insuffisant).

Sur la base des résultats de l'étude KATHERINE, les recommandations ESMO 2019 et NCCN 2020 distinguent désormais deux situations cliniques, après l'administration du traitement néoadjuvant :

- en l'absence de maladie résiduelle (patients ayant obtenu une réponse anatomopathologique complète ou pCR) après le traitement néoadjuvant ou en l'absence de traitement néoadjuvant : le traitement ciblant HER-2 (trastuzumab ± pertuzumab) est poursuivi jusqu'à 1 an ;
- en cas de maladie résiduelle (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomopathologique complète ou non pCR) après le traitement néoadjuvant : monothérapie par trastuzumab emtansine.

Place de KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans la stratégie thérapeutique :

Au vu de la démonstration de la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur un critère cliniquement pertinent dans un contexte de traitement adjuvant : la survie sans maladie invasive, et malgré un surcroît de toxicité, KADCYLA (trastuzumab emtansine) représente une alternative au trastuzumab uniquement en cas de maladie invasive résiduelle (patients n'ayant pas obtenu une réponse anatomo-pathologique complète ou non pCR) après le traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, conformément aux critères d'éligibilité des patients dans l'étude pivot.

En l'absence de donnée clinique spécifique dans les autres situations, notamment en l'absence de carcinome invasif résiduel ou de tumeur de stade T1a/bN0 avant la chimiothérapie néoadjuvante, l'intérêt de KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas établi et KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas une alternative au trastuzumab, dans ces situations particulières.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein précoce HER2 positif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein avec amplification du récepteur HER2 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse représentée par le trastuzumab.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention dans le cadre d'un traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif en présence d'une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques et après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 (cf. paragraphe 10 Place dans la stratégie).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait de la supériorité démontrée par rapport au traitement actuel par trastuzumab sur la survie sans maladie invasive mais sans impact démontré à ce jour sur la mortalité ni sur la qualité de vie faute de donnée à valeur démonstrative,
- de la transposabilité qui n'est pas garantie dans la mesure où le profil des patients n'est pas complètement superposable à celui des patients français (cf. 09.5 Paragraphe Résumé et Discussion),
- du surcroît de toxicité :
 - événements indésirables de grades ≥ 3 : 25,7% vs. 15,4% ;
 - événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement : 18,0% vs. 2,1%,
 - avec notamment les risques importants identifiés suivants : pneumopathies interstitielles / syndrome de détresse respiratoire aigüe, toxicité hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative du foie, réaction liée à la perfusion / d'hypersensibilité, dysfonctionnement ventriculaire gauche, thrombocytopénie et neuropathie périphérique

- de l'impact de l'administration de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par voie I.V. non évalué sur l'organisation des soins dans un contexte où le trastuzumab est également disponible par voie S.C.,
KADCYLA (trastuzumab emtansine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KADCYLA (trastuzumab emtansine) par voie I.V. est important dans la nouvelle indication de l'AMM à savoir « en monothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au traitement standard, le trastuzumab, sur la survie sans maladie invasive avec un gain important sur ce critère cliniquement pertinent (HR= 0,50 IC_{95%} [0,39 ; 0,64] ; p <0,0001) dans une étude de phase III réalisée en ouvert,

et malgré :

- l'immaturité des données de survie globale pour conclure à un avantage de KADCYLA (trastuzumab emtansine) par rapport au trastuzumab sur ce critère de jugement,
- le surcroît de toxicité par rapport au trastuzumab avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (25,7% vs. 15,4%) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (18,0% vs. 2,1%) et les risques importants identifiés (dont l'hépatotoxicité, la thrombopénie, les hémorragies et les neuropathies périphériques),
- l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative,

la Commission considère que KADCYLA (trastuzumab emtansine) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au trastuzumab dans le cadre d'un traitement adjuvant chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

011.3 Population cible

La population cible de KADCYLA (trastuzumab emtansine), en monothérapie, est représentée par les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.

En 2018, l'incidence du cancer du sein en France était de 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018³. Environ 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, soit 55 536 nouveaux cas par an diagnostiqués d'emblée au stade précoce¹⁸

En France, la surexpression de HER2 concernerait 12,2% des patients au stade précoce¹⁹, soit environ 6 775 nouveaux patients par an.

¹⁸ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon

¹⁹ Penault-Llorca, F. et al. 2014 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. Ann Pathol 2014, 34 : 352-65

Parmi ces patients, selon des données issues du PMSI de 2016²⁰, environ 26% (912 patients parmi 3 531) recevraient un traitement néoadjuvant pour le cancer du sein précoce soit 1 762 patients. Il conviendrait ensuite d'estimer la proportion de patients recevant un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, conformément à l'indication validée par l'AMM qui stipule ces traitements dans le libellé d'indication. On estime qu'entre 40% à 60%^{21,22} des patients ont une maladie résiduelle invasive après un traitement néoadjuvant contenant un traitement ciblant HER2 et seront donc éligibles à un traitement adjuvant par KADCYLA, soit 705 à 1 057 patients.

D'autre part, selon une étude (Kadcyla Outcome Research) rétrospective française visant à décrire l'épidémiologie et la prise en charge thérapeutique des patients présentant un cancer du sein précoce HER2+ ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant à base d'HERCEPTIN²³, le nombre total de patients atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+ traitées par HERCEPTIN en association à une chimiothérapie en traitement néoadjuvant a été estimé à 2 015 patients et la proportion de patients non pCR estimée à partir de l'échantillon de l'étude comportant 235 patients a été de 55,92%, pourcentage inclus dans la fourchette retenue de 40 à 60%.

Enfin, à partir des données d'ATU (352 patients traités sur 7 mois), on peut estimer qu'environ 600 patients par an seraient éligibles à KADCYLA ce qui correspond à la fourchette basse de l'estimation.

La population cible de KADCYLA (trastuzumab emtansine) dans cette extension d'indication peut être estimée entre 705 et à 1 057 patients par an.

²⁰ Estimation et description des patients traités pour un cancer du sein HER2+ en néoadjuvant. Rapport technique, Version 1, 14/11/2019, HEVA

²¹ Gianni, L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010, 375 : 377-84

²² Buzdar, A. U. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23 : 3676-85

²³ Etude rétrospective française KADor, Rapport statistique pondéré commenté des principaux résultats, version finale - 10 décembre 2019, IQVIA

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 27 mai 2020
Présentations concernées	<u>KADCYLA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 585 760 4 1) <u>KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 585 761 0 2)
Demandeur	ROCHE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 15 novembre 2013 (procédure centralisée) Date de l'extension d'indication : 16/12/2019 Spécificités : PGR <u>Obligation de mise en place de mesures post-autorisation (PAES)</u> : le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre l'analyse finale d'OS de l'étude clinique de phase III, randomisée, en ouvert, KATHERINE (BO27938) afin d'apporter des données supplémentaires d'efficacité du trastuzumab emtansine dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 (juin 2024).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte (8 août 2019) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC14

Stade 0	Tis	N0	M0	Cancer in situ (is) - Cancer confiné aux canaux (DCIS), aux lobules (CLIS) ou au mamelon, qui ne s'est pas propagé au tissu mammaire voisin. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade I	T1	N0	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIA	T0	N1	M0	Absence de tumeur dans le sein. Le cancer est présent dans 1 à 3 ganglions axillaires. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N1	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	N0	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIB	T2	N1	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	N0	M0	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIIA	T0	N2	M0	Absence de tumeur dans le sein. Le cancer est présent dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N2	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	N2	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	N1, N2	M0	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau. L'un des énoncés suivants s'applique : - Le cancer ne s'est propagé dans aucun ganglion lymphatique. - Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires. - Le cancer peut ou non s'être propagé dans les ganglions mammaires internes. - Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade IIIC	Tout T	N3	M0	La tumeur est de n'importe quelle taille. L'un des énoncés suivants s'applique : - Le cancer s'est propagé dans au moins 10 ganglions axillaires. - Le cancer s'est propagé dans au moins 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire. - Le cancer s'est propagé dans plus de 3 ganglions axillaires et aux ganglions mammaires internes. - Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T4d			
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	Tumeur de n'importe quelle taille. N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire. Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou des ganglions lymphatiques situés loin du sein.

Figure 9 IDFS Forest Plot by Subgroups, Randomized Patient Population

IDFS Forest Plot by Subgroups, Randomized Patient Population
 Protocol: BO27938 Status: FINAL
 Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018

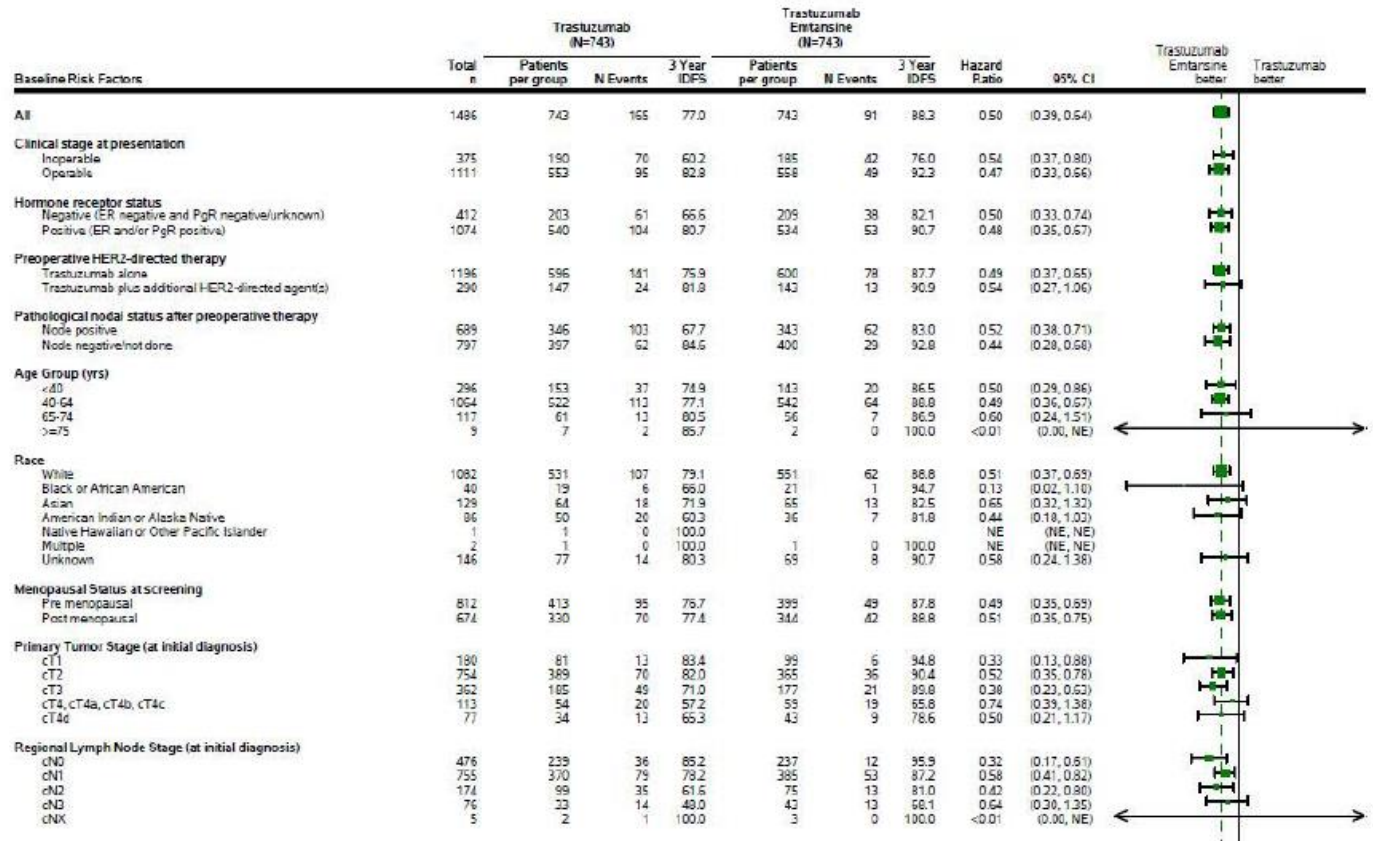
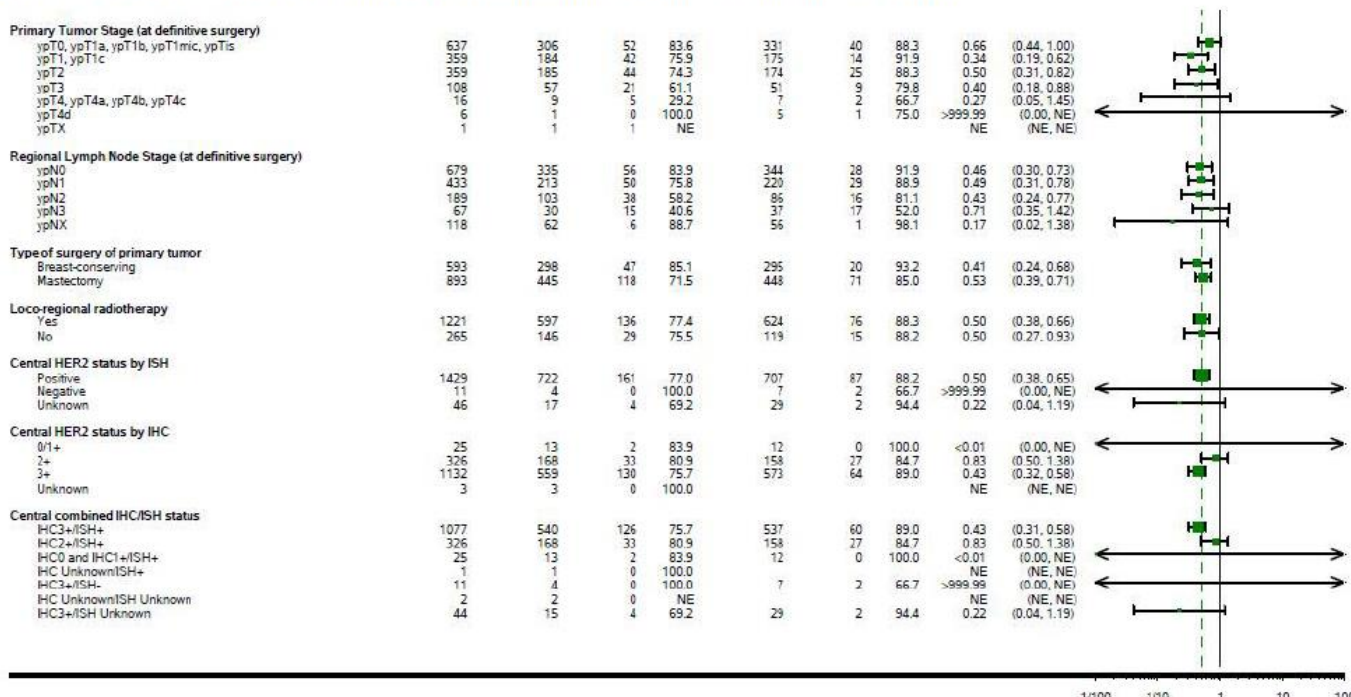


Figure 9 IDFS Forest Plot by Subgroups, Randomized Patient Population (cont.)



3 year KM represents the Kaplan-Meier estimate for IDFS at 3 years. Hazard ratio represents the hazard for patients randomized to trastuzumab emtansine vs. patients randomized to trastuzumab.
 Note: Staging at initial diagnosis refers to clinical staging, staging at definitive surgery refers to pathologic staging.