

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

KADCYLA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 585 760 4 1)

KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 585 761 0 2)

Laboratoire ROCHE

DCI	trastuzumab emtansine
Code ATC (2013)	L01XC14 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
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.
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+.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 15 novembre 2013 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC14 Trastuzumab emtansine

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de KADCYLA 100 et 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dont le principe actif est le trastuzumab emtansine, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

KADCYLA, anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2, est la combinaison par ingénierie biotechnologique du trastuzumab (un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur HER2) et du DM1 (une chimiothérapie cytotoxique, dérivé de la maytansine, inhibiteur de microtubules). En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab. La conjugaison du DM1 au trastuzumab par un agent de liaison thioéther stable (MCC) confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. L'agent de liaison est conçu pour limiter la libération systémique et augmenter la libération ciblée intracellulaire du DM1 comme en témoigne la détection de très faibles concentrations de DM1 libre dans le plasma. L'emtansine fait référence au complexe MCC-DM1.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« KADCYLA, en monothérapie, est indiqué 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. 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 ».

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de KADCYLA, est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours). Les patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

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.

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de KADCYLA peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec environ 48 800 nouveaux cas estimés en 2012¹. Il représente 31,5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Il s'agit d'une pathologie grave qui engage le pronostic vital de la patiente, en particulier lorsqu'elle est au stade métastatique. Avec près de 11 900 décès estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des causes de décès par cancer chez les femmes¹.

Dans le cancer du sein, la surexpression du récepteur HER2 et/ou l'amplification du gène HER2 est un facteur de plus mauvais pronostic par rapport au cancer du sein HER2 négatif². La positivité HER2 concerne environ 15% des patientes nouvellement diagnostiquées au stade précoce^{3,4} et avoisine 30% pour les patientes diagnostiquées à un stade avancé⁵. L'incidence du cancer du sein HER2 positif tous stades confondus est ainsi estimée entre 7 700 et 10 000 cas par an, quel que soit le stade.

Dans le cancer du sein métastatique HER2+, il est primordial de maintenir une action anti-HER2 quelle que soit la ligne de traitement⁶. La mise sur le marché de thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ a permis de retarder la progression de la maladie, quel que soit son stade.

¹ Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.

² Dawood S, Broglio K, Ensor J, et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:2169-2174.

³ Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131(1):18-43.

⁴ INCa. Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt. Décembre 2011.

⁵ Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(14):3095-3105.

⁶ Gligorov J. Trastuzumab après progression chez les patientes HER2+ ayant un cancer du sein avancé : résultats de l'étude GBG-26/BIG 03-05. *Lettre Cancérologue*. Juin 2009. Vol. XVIII - n° 6 : page 318.

En 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, les traitements disponibles sont :

- Depuis 2000, le trastuzumab (HERCEPTIN) en association à un taxane (paclitaxel ou au docétaxel), indépendamment du statut hormonal. En cas d'expression de récepteurs hormonaux, le trastuzumab peut être également associé à une hormonothérapie.
- Le pertuzumab (PERJETA) en association au trastuzumab et au docétaxel constitue, depuis 2013, une nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+⁷. Les recommandations américaines du NCCN⁸ qualifient l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane comme une option à préférer à la bithérapie⁷.

Après progression de la maladie, les options thérapeutiques dans la prise en charge pour les lignes ultérieures sont limitées.

A partir de la deuxième ligne, le traitement actuel de référence du cancer du sein métastatique HER2+ chez les patientes en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et le trastuzumab en situation métastatique, associe une thérapie ciblée anti-HER2, lapatinib (TYVERB) à une chimiothérapie, capécitabine (XELODA)⁹. L'association lapatinib/capécitabine a montré, par rapport à la capécitabine seule, une amélioration en termes de temps médian jusqu'à progression avec un profil de tolérance acceptable, mais n'a pas démontré de différence en terme de survie globale⁹.

Les alternatives thérapeutiques étant très limitées à ce stade de la maladie, un protocole thérapeutique temporaire¹⁰ (PTT) existe, depuis 2008, pour l'association trastuzumab (HERCEPTIN)/capécitabine (XELODA) après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes¹¹ basé sur les résultats d'une étude clinique comparative trastuzumab/capécitabine versus capécitabine en monothérapie (étude GBG-26)¹² avec mise en évidence d'une augmentation du temps jusqu'à progression (critère principal), sans augmentation statistiquement significative de la survie globale (critère secondaire) avec l'association trastuzumab/capécitabine versus la capécitabine seule.

En juillet 2013, l'association lapatinib (TYVERB)/trastuzumab (HERCEPTIN) a obtenu une AMM chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ avec des récepteurs hormonaux négatifs, ayant progressé sous trastuzumab et chimiothérapie. L'association lapatinib/trastuzumab a été évaluée versus le lapatinib en monothérapie¹³ (ce qui ne correspond pas à l'indication validée par l'AMM de TYVERB) chez des femmes présentant un cancer du sein métastatique de stade IV avec amplification du gène ErbB2 (ou avec surexpression de la protéine) et qui avaient été préalablement exposées à un traitement par des anthracyclines et des taxanes. De plus, les patientes devaient être en progression selon l'avis de l'investigateur, sous leur traitement le plus récent contenant du trastuzumab administré en situation métastatique. L'étude a montré une amélioration du temps médian de survie sans progression (critère primaire) d'environ 1

⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion du 24 juillet 2013.

⁸ National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2013)

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence TYVERB du 16 juillet 2008.

¹⁰ Une phase de transition a été prévue en termes d'encadrement du « hors-AMM » avec la disparition progressive des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) intéressant les molécules inscrites sur la liste « hors GHS » et valides jusqu'au 31 décembre 2015 et, la mise en place du nouveau dispositif des recommandations temporaires d'utilisation.

¹¹ INCa. Référentiels de Bon Usage hors GHS. Protocoles thérapeutiques hors GHS. Cancers du sein. Mars 2012.

¹² Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009; 27:1999-2006.

¹³ Les patientes présentant une progression objective de leur maladie après au moins 4 semaines de traitement avec le lapatinib en monothérapie étaient éligibles pour bénéficier des traitements en association. Parmi les 148 patientes traitées en monothérapie, 77 (52 %) ont été éligibles pour recevoir l'association au moment de la progression de leur maladie.

mois en faveur de l'association, ainsi qu'une augmentation de la survie globale (critère secondaire) d'environ 1 mois en faveur de l'association.

Cette association lapatinib (TYVERB)/trastuzumab (HERCEPTIN) n'a pas été examinée par la Commission de la transparence.

Le principal objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein HER2+ en deuxième ligne et au-delà est une amélioration cliniquement significative de l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patientes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents à KADCYLA dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ en progression après un traitement par trastuzumab et taxane sont :

- l'association lapatinib (TYVERB)/capécitabine (XELODA) qui a une AMM depuis juin 2008 chez les patientes ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ;
- l'association lapatinib (TYVERB)/trastuzumab (HERCEPTIN) qui a une AMM depuis juillet 2013 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ avec des récepteurs hormonaux négatifs, ayant progressé sous trastuzumab et chimiothérapie.

L'association trastuzumab (HERCEPTIN)/capécitabine (XELODA), définie comme une situation temporairement acceptable, fait l'objet d'un protocole thérapeutique temporaire¹¹.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
TYVERB (lapatinib) GSK	Non L01XE07 Inhibiteurs de protéines kinases	<p>TYVERB est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique. 	16 juillet 2008 (inscription)	Important	Compte tenu d'une part, de l'amélioration observée par l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA en monothérapie en termes de temps médian jusqu'à progression et d'un profil de tolérance acceptable, mais d'autre part, de l'absence de démonstration sur la survie globale, la Commission de la transparence considère que TYVERB, en association avec XELODA, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2, chez les patientes en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et le trastuzumab.	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> - en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase. 	3 novembre 2010 (extension d'indication)	Important	Compte tenu de l'absence de comparaison avec l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et en l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant, Tyverb associé à un inhibiteur de l'aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs, pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée et non préalablement traitées par trastuzumab.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
		- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie. (extension d'indication du 25 juillet 2013)	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non
XELODA (capécitabine) ROCHE	Non L01BC06 Analogues de la pyrimidine	XELODA en association avec le docetaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. XELODA est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	7 novembre 2011 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

*CPT : classe pharmacothérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents à KADCYLA dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ en progression après un traitement par trastuzumab et taxane, avec AMM, sont :

- l'association lapatinib (TYVERB)/capécitabine (XELODA) indiquée chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ;
- l'association lapatinib (TYVERB)/trastuzumab (HERCEPTIN) indiquée chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieurs (s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui (date) /Non/ Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Etats-Unis	22/02/2013	« For use as a single agent for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either received prior therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy »
Suisse	02/05/2013	« As monotherapy for the treatment of patients with a HER2 positive, non-operable, locally advanced or metastatic breast cancer, previously pretreated with trastuzumab and a taxane »
Australie	26/08/2013	« For use as a single agent for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either received prior therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy »
Canada	11/09/2013	« For the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who received both prior treatment with HERCEPTIN (trastuzumab) and a taxane, separately or in combination. Patients should have either received prior therapy for metastatic disease, or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy »
Nouvelle-Zélande	26/09/2013	« For use as a single agent for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either received prior therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy »

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Etats-Unis	22/02/2013	Oui	Idem à l'AMM
Suisse	03/05/2013	Oui	Idem à l'AMM
Allemagne	25/11/2013	Oui	Idem à l'AMM
Royaume-Uni	10/12/2013	Oui	Idem à l'AMM
Espagne	En cours	En cours	
Italie	En cours	En cours	
Finlande	01/12/2013	Oui	Idem à l'AMM
Norvège	01/12/2013	Oui	Idem à l'AMM
Australie	En cours	En cours	
Canada	En cours	En cours	
Nouvelle-Zélande	En cours	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- une étude de phase III, randomisée, ouverte, en groupes parallèles (EMILIA (TDM4370g/BO21977)) de comparaison de l'efficacité du trastuzumab emtansine (ou « T-DM1 ») en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) versus l'association lapatinib/capécitabine¹⁴.

- les résultats de la première analyse intermédiaire de survie globale de l'étude THERESA (TDM4997g/BO25734), étude de phase III, randomisée, ouverte d'évaluation de l'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale (co-critères primaires) et de la tolérance de T-DM1 versus un traitement choisi par le médecin, en accord avec les AMM et pratiques locales, chez des patientes en situation de cancer du sein HER2+ métastatique très avancé, ayant reçu au préalable au moins deux lignes de thérapies ciblées anti-HER2 en situation métastatique, comprenant trastuzumab, lapatinib et un taxane. Cette étude n'est pas décrite dans le présent document dans la mesure où les patientes étaient en situation de cancer du sein HER2+ métastatique très avancé et le traitement comparateur administré dans le groupe contrôle n'était pas défini a priori.

- une étude de phase II (étude TDM4450g/BO21976¹⁵) randomisée, contrôlée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ n'ayant jamais été traitées pour leur maladie métastatique (en première ligne de traitement), d'évaluation de l'efficacité et la tolérance de T-DM1 (n=67) par rapport à l'association standard trastuzumab + docétaxel (n=70). Compte-tenu de l'amélioration statistiquement significative de la médiane de survie sans progression avec le T-DM1 comparativement à l'association trastuzumab + docétaxel en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+ (HR PFS = 0,594 ; IC95% : [0,36 ; 0,97] ; p=0,0353), le développement de T-DM1 se poursuit actuellement dans cette indication. Cette étude, qui ne correspond pas à l'indication actuelle de KADCYLA, n'est pas décrite dans le présent avis.

08.1 Efficacité

Etude EMILIA (TDM4370g/BO21977)	
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de T-DM1 par rapport à l'association approuvée lapatinib et capécitabine, en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) (co-critères primaires), chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique HER2+, et qui avaient précédemment reçu un traitement par trastuzumab et taxane.
Méthode	Etude randomisée, ouverte (justifiée par le profil de tolérance caractéristique de chacune des alternatives évaluées permettant leur identification), avec évaluation de la réponse tumorale en aveugle du groupe de traitement des patientes par un comité de revue indépendant (CRI), en groupes parallèles, contrôlée versus un comparateur actif.
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 23 février 2009 au 13 octobre 2011 dans 213 centres répartis dans 26 pays ¹⁶ .
Population étudiée	
Critères d'inclusion principaux	- Statut HER2 positif (3+ en IHC et/ou positif en FISH) testé prospectivement par un laboratoire centralisé.

¹⁴ Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012 ;367:1783-91.

¹⁵ Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2013 20;31:1157-63.

¹⁶ En France, 11 centres ont participé et 64 patientes ont été incluses dans cette étude (28 dans le groupe T-DM1 et 36 dans le groupe contrôle).

	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein invasif histologiquement ou cytologiquement confirmé, métastatique ou localement avancé et non résécable. - Patient ayant reçu taxane (seul ou en association) et trastuzumab seul ou en association avec un autre agent en adjuvant et/ou pour traiter la maladie métastatique ou localement avancée. - Progression documentée apparue pendant ou après le traitement de la maladie métastatique ou localement avancée ou dans les 6 mois après la fin d'un traitement adjuvant. - Maladie mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST modifiés. Patients avec uniquement des métastases cérébrales non éligibles. - Homme ou femme \geq 18 ans. - Fraction d'éjection ventriculaire gauche \geq 50% (mesurée par échocardiographie ou scintigraphie cardiaque). - Indice de performance égal à 0 ou 1 selon l'ECOG. - Paramètres sanguins adéquats mesurés dans les 30 jours avant la randomisation
Critères de non inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par le T-DM1 ou par le lapatinib ou par la capécitabine. - Neuropathie périphérique de grade \geq 3 (perturbant les activités de la vie quotidienne) selon NCI CTCAE, version 3.0. - Antécédent d'une autre pathologie maligne dans les 5 dernières années, à l'exception du carcinome in situ du col utérin dûment traité, du carcinome de la peau sans présence de mélanome, du cancer utérin de stade 1, d'un autre cancer du sein HER2+ synchrone ou ultérieur ou d'un cancer au pronostic curatif similaire à ces pathologies. - Traitements anticancéreux ou à l'essai, reçus dans les 21 jours avant la randomisation et présence de toute toxicité consécutive empêchant l'éligibilité. L'hormonothérapie pouvait être donnée jusqu'à 7 jours avant la randomisation. - Radiothérapie dans les 14 jours avant la randomisation. Toute toxicité consécutive devait être revenue à un grade \leq 1 avant la randomisation.
Groupes de traitement	<p>Ratio de randomisation 1 :1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe trastuzumab emtansine (ou « T-DM1 ») : 3,6 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV) de 30 à 90 minutes à J1 puis toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours). Aucune prémédication n'était spécifiée ni prévue. - Groupe contrôle (association lapatinib/capécitabine) : 1250 mg/j de lapatinib per os 1 fois/j, et 1000 mg/m² de capécitabine per os deux fois par jour de J1 à J14 sur un cycle de 21 jours (= schéma thérapeutique validé par l'AMM de l'association lapatinib et capécitabine dans cette indication). Prémédication autorisée selon les modalités définies dans les recommandations de prise en charge courante. <p>Critères de stratification à l'inclusion sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la région géographique du site : Etats-Unis versus Europe de l'Ouest versus autres régions du monde 2. le nombre de traitement antérieur par chimiothérapie reçu pour le cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique HER2+ : 0-1 versus $>$ 1 ; 3. la maladie métastatique : localisation viscérale versus non-viscérale.
Déroulement de l'étude	<p>Les patientes étaient suivies jusqu'à progression de la maladie déterminée par l'investigateur ou jusqu'à la survenue d'une toxicité ne pouvant être prise en charge, ou jusqu'à l'arrêt de l'étude par le promoteur. Une visite de suivi à 30 jours (\pm7 jours) était prévue pour les patientes sortant de l'étude en raison des causes décrites précédemment et elles étaient ensuite suivies tous les 3 mois après la visite d'arrêt de l'étude jusqu'à une éventuelle perte de vue, le retrait de consentement ou l'arrêt de l'étude décidé par le promoteur.</p>
Critère de jugement principal	<p>Co-critères d'évaluation primaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) évaluée par un CRI. Durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier). Progression évaluée selon les critères RECIST modifiés, sur la base des examens d'imagerie (IRM et scanner) et des données cytologiques (rapports documentant les épanchements pleuraux malins, les aspirations de moelle osseuse, le liquide céphalo-rachidien, etc...). - Survie globale (OS : Overall Survival) : durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) évaluée selon les investigateurs suivant les critères RECIST modifiés. - Taux de réponse objective (ORR : Objective Response Rate) évaluée par le CRI : proportion de patientes montrant de manière documentée une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères RECIST modifiés. - Taux de bénéfice clinique (CBR : Clinical Benefit Rate) : proportion de patientes présentant une réponse complète (RC), partielle (RP) ou une stabilisation de la maladie (SD : stable disease) 6 mois après la randomisation ;

	<p>- Durée de la réponse objective : délai entre la date documentée de réponse (complète ou partielle) et celle de la progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier).</p> <p>- Temps jusqu'à échec au traitement : durée entre la date de randomisation et l'arrêt du traitement quelle que soit la cause (incluant : progression, toxicité et décès quelle qu'en soit la cause). Dans le groupe contrôle, l'échec au traitement était considéré en cas d'arrêt conjoint du lapatinib et de la capécitabine.</p> <p>- Délai jusqu'à progression des symptômes : durée entre la date de randomisation et la date de la première documentation d'une diminution ≥ 5 points, par rapport à l'inclusion, sur l'échelle FACT-B TOI-PFB dans les deux groupes de traitement. Une variation de 5 points sur cette sous-échelle du FACT-B était considérée comme cliniquement pertinente.</p> <p>- Tolérance</p>
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Les hypothèses statistiques initiales avaient été calculées sur la base de 580 patients, basé sur le seul critère primaire d'évaluation (la survie sans progression) pour démontrer la supériorité du groupe T-DM1 versus le groupe contrôle. En accord avec les recommandations de la FDA et de l'EMA, le critère de la survie globale a été ajouté comme co-critère primaire d'efficacité, avant la fin des inclusions et avant toute analyse. Le nombre de sujets nécessaires a été recalculé afin de mettre en évidence une réduction statistiquement significative sur le risque de décès de 20% dans le groupe T-DM1 par rapport au groupe contrôle. Pour détecter un HR de 0,8 sur la survie globale, correspondant à une amélioration de 25% de la durée médiane de la survie globale en faveur de T-DM1 (soit une durée médiane de la survie globale attendue de 21,5 mois pour le groupe T-DM1 versus 17,2 mois pour le groupe contrôle correspondant à une augmentation en valeur absolue de 4,3 mois), approximativement 632 décès ont été jugés nécessaires, pour atteindre une puissance de 80% à un risque alpha bilatéral de 5%. Un total de 980 patients a donc été inclus.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Il n'était pas prévu d'analyse intermédiaire de la PFS. Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au moment de l'analyse finale de la PFS et ne pouvait être réalisée que si l'analyse finale de la survie sans progression montrait une différence statistiquement significative. Afin de prendre en compte la fonction de dépense du risque alpha de l'analyse finale de l'OS, le seuil de significativité statistique avait été fixé à 0,0019 ($HR < 0.69$) (méthode de Lan-DeMets avec limite d'arrêt d'O'Brien-Fleming). Il était estimé qu'il y aurait 290 décès lors de l'analyse finale de la PFS permettant l'analyse intermédiaire de l'OS.</p> <p>Au moment de l'arrêt pour l'analyse finale de la PFS, le 14 janvier 2012, le nombre d'événements de PFS était de 569 (508 attendus initialement). Ce co-critère d'efficacité s'est révélé statistiquement significatif, permettant ainsi d'effectuer l'analyse du second co-critère d'efficacité, l'OS. En revanche, le nombre de décès observé à la date du 14 janvier 2012 n'était que de 223 (au lieu des 290 attendus). Aussi, avant d'effectuer l'analyse statistique de l'OS, le calcul du hazard ratio a été revu pour pouvoir conclure sur la base de 223 décès tout en contrôlant le risque alpha. Pour conclure sur le co-critère de l'OS, le HR de l'OS devait donc être inférieur à 0,617 avec un seuil de significativité à 0,0003. L'analyse intermédiaire de l'OS, lors de l'arrêt du 14 janvier 2012, a montré un HR en faveur du groupe T-DM1 ($HR=0,621$; $p=0,0005$) ; pourtant, le seuil de significativité pré-fixé pour être confirmatoire et nécessaire pour arrêter l'étude ($p < 0,0003$) n'a pas été atteint ($p=0,0005$). L'analyse statistique basée sur l'arrêt du 14 janvier 2012 a permis de conclure que le co-critère d'efficacité de PFS était statistiquement significatif. En revanche, il n'a pas pu être tiré de conclusion pour le co-critère de survie globale, et le passage des patientes du groupe contrôle au groupe T-DM1 n'a donc pas été autorisé. A la suite de la publication du résultat final de la PFS à l'ASCO 2012 et afin de permettre aux patientes du groupe contrôle de recevoir T-DM1, sans pour autant compromettre les résultats sur la survie globale, il a été décidé, en accord avec les autorités de santé américaines et européennes, de réaliser une seconde analyse intermédiaire de la survie globale, lorsqu'au moins 50% du nombre total des décès attendus seraient survenus (amendement N°4 du 30 mai 2012). Sur ces bases, le hazard ratio a été fixé 0,727 et le seuil de significativité à 0,0037. Si cette analyse permettait de conclure au nouveau seuil de significativité, cette analyse devenait alors l'analyse définitive confirmatoire de la survie globale.</p> <p>L'analyse finale de la survie globale restait quant à elle toujours planifiée après la survenue de 632 décès avec un seuil de significativité fixé à 0,0494 et serait de nature descriptive. Une méthode séquentielle hiérarchique a été retenue pour analyser les critères primaires et secondaires, avec un contrôle du risque alpha bilatéral à 5%.</p> <p>L'analyse finale de la PFS devait avoir lieu après la survenue d'approximativement 508 événements de progression de la maladie. La puissance statistique de cette analyse devait être de 90% pour mettre en évidence un HR de 0,75 avec un risque alpha bilatéral de 5%, correspondant à une amélioration de 33% de la durée médiane de</p>

survie sans progression en faveur du groupe T-DM1 (soit une durée médiane de 6,2 mois pour le groupe contrôle et 8,3 mois pour le groupe T-DM1, correspondant à une augmentation en valeur absolue de 2,1 mois en faveur du groupe T-DM1).

Par ailleurs, en considérant une durée médiane de la survie globale de 17,2 mois pour le groupe contrôle et un HR de 0,8, l'analyse finale de la survie globale devait avoir lieu après 51 mois après l'inclusion du premier patient. A cette date, il était attendu 632 décès.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patientes randomisées depuis au moins 3 mois avant l'arrêt pour l'analyse de la PFS (durée d'au moins un cycle de traitement).

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez toutes les patientes ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (population de la tolérance).

Résultats :

Effectifs de l'étude

Un total de 1474 patientes a été sélectionné et 991 patientes ont été incluses dans l'étude. Parmi les 483 patientes sélectionnées et non randomisées, les principales raisons de non-inclusion étaient la présence de métastases cérébrales (139 patientes), un statut négatif ou inconnu d'expression d'HER2 après la revue par le laboratoire central indépendant (153 patientes).

La population randomisée correspondant à la population ITT pour l'analyse de l'efficacité était de :

- 495 patientes dans le groupe T-DM1,
- 496 patientes dans le groupe contrôle (association lapatinib/capécitabine).

A la date de la première analyse intermédiaire¹⁷, le 14 janvier 2012 (suivi médian des patientes de 12,9 mois dans le groupe T-DM1 et 12,4 mois dans le groupe contrôle), 366 patientes (73,9%) du groupe T-DM1 et 316 patientes (63,7%) dans le groupe contrôle étaient encore sous traitement ou dans la période de suivi.

A la date de la seconde analyse intermédiaire¹⁸ du 31 juillet 2012 (suivi médian des patientes de 19,1 mois dans le groupe T-DM1 et 18,6 mois dans le groupe contrôle), 308 patientes (62,2%) dans le groupe T-DM1 et 261 patientes (52,6%) dans le groupe contrôle étaient encore sous traitement ou dans la période de suivi.

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes de traitement (Tableau 1).

L'âge médian des patientes était de 53 ans. Toutes les patientes avaient un score de performance ECOG de 0 (61% dans le groupe T-DM1 et 64% dans le groupe contrôle) ou de 1 (respectivement 39% et 36%).

Un total de 12,1% des patientes du groupe T-DM1 et 11,7% du groupe contrôle n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique et correspondent à une population de patientes nommée « early relapsers » c'est-à-dire des patientes qui ont progressé rapidement au cours d'un traitement adjuvant ou dans les 6 mois après sa fin.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Caractéristiques	Contrôle N = 496	T-DM1 N = 495
Age (années)		
Moyenne (SD)	53,2 (10,8)	52,2 (11,0)
Médiane	53,0	53,0
Min – Max	24,0- 83,0	25,0 – 84,0
Sexe, n (%)		
Femme	492 (99,2%)	494 (99,8%)

¹⁷ L'analyse principale de la PFS et la première analyse intermédiaire de l'OS avaient été effectuées.

¹⁸ La seconde analyse intermédiaire de l'OS a été effectuée.

Caractéristiques	Contrôle N = 496	T-DM1 N = 495
Homme	4 (0,8%)	1 (0,2%)
Score de performance PS ECOG, n (%)		
N	488	493
0	312 (63,9%)	299 (60,6%)
1	176 (36,1%)	194 (39,4%)
Maladie métastatique, n (%)		
Viscérale	335 (67,5%)	334 (67,5%)
Non viscérale	161 (32,5%)	161 (32,5%)
Nombre de sites métastatiques selon l'investigateur, n (%)		
1	134 (27,0%)	131 (26,5%)
2	160 (32,3%)	170 (34,3%)
3+	199 (40,1%)	194 (39,2%)
Données manquantes	3 (0,6%)	0 (0,0%)
Nombre de sites métastatiques selon le CRI, n (%)		
1	151 (30,4%)	143 (28,9%)
2	156 (31,5%)	155 (31,3%)
3+	175 (35,3%)	189 (38,2%)
Données manquantes	14 (2,8%)	8 (1,6%)
Stade lors du diagnostic initial, n (%)		
Stade I	43 (8,7%)	44 (8,9%)
Stade II	139 (28,0%)	127 (25,7%)
Stade III	138 (27,8%)	155 (31,3%)
Stade IV	131 (26,4%)	114 (23,0%)
Non connu	45 (9,1%)	55 (11,1%)
Traitement anticancéreux antérieur pour cancer du sein métastatique, n (%)		
Non	58 (11,7%)	60 (12,1%)
Oui	438 (88,3%)	435 (87,9%)
Type de traitement systémique anticancéreux antérieur, n (%)		
Chimio/anthracycline	302 (60,9%)	303 (61,2%)
Chimio/taxane	494 (99,6%)	493 (99,6%)
Chimio/autre	382 (77,0%)	385 (77,8%)
Traitement hormonal	204 (41,1%)	205 (41,4%)
Traitement biologique	21 (4,2%)	13 (2,6%)
Trastuzumab	495 (99,8%)	495 (100,0%)
Pertuzumab	43 (8,7%)	51 (10,3%)
Traitement myéloablatif	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Autre traitement ciblé en développement	17 (3,4%)	16 (3,2%)
Autre	22 (4,4%)	24 (4,8%)
Traitement antérieur par trastuzumab pour cancer du sein métastatique, n (%)		
Non	77 (15,5%)	78 (15,8%)
Oui	419 (84,5%)	417 (84,2%)

Co-critères primaires :

Survie sans progression (PFS) évaluée par le comité de revue indépendant (CRI)

A la date de la première analyse intermédiaire du premier co-critère primaire, 569 événements (progression de la maladie ou décès quelle qu'en soit la cause) avaient été évalués par le CRI :

- 265 (53,5%) événements dans le groupe T-DM1 ;
- 304 (61,3%) événements dans le groupe contrôle.

L'analyse principale de la PFS par le CRI a montré une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 35% (HR=0,650, IC95% : [0,55 ; 0,77], p<0,0001) dans le groupe T-DM1 par rapport au groupe contrôle.

Selon les courbes de Kaplan-Meier, la médiane de la survie sans progression était de 9,6 mois pour le groupe T-DM1 et de 6,4 mois le groupe contrôle, correspondant à une amélioration statistiquement significative de la médiane de survie sans progression de 3,2 mois en valeur absolue en faveur de T-DM1.

Survie globale (OS)

A la date de la première analyse intermédiaire du second co-critère primaire, 223 décès étaient survenus :

- 94 (19,0%) dans le groupe T-DM1 ;
- 129 (26,0%) dans le groupe contrôle.

Le Hazard Ratio était en faveur du groupe T-DM1 (HR=0,621 ; IC_{95%} [0,48 ; 0,81], p=0,0005), correspondant à une réduction du risque de décès de 38% par rapport au groupe contrôle. Toutefois, le seuil de significativité préfixé pour être confirmatoire pour cette première analyse intermédiaire (p<0,0003), et nécessaire pour arrêter l'étude, n'avait pas été atteint. Le passage des patientes du groupe contrôle vers le groupe T-DM1 n'a donc pas été autorisé.

La médiane de la survie globale n'était pas encore atteinte pour les patientes recevant T-DM1, elle était de 23,3 mois pour les patientes du groupe contrôle.

Lors de la seconde analyse intermédiaire, 331 décès étaient survenus, correspondant au nombre suffisant attendu (>50%) :

- 149 (30,1%) dans le groupe T-DM1 ;
- 182 (36,7%) dans le groupe contrôle.

L'analyse a montré une réduction statistiquement significative du risque de décès de 32% (HR=0,682 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,85], p=0,0006) dans le groupe T-DM1 par rapport au groupe contrôle. Le seuil de significativité statistique avec une valeur de p=0,0006 étant atteint (seuil prévu à 0,0037), cette seconde analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse définitive confirmatoire de la survie globale.

Selon les courbes de Kaplan-Meier, la médiane de la survie globale a été de 30,9 mois pour les patientes recevant T-DM1 et de 25,1 mois pour les patientes du groupe contrôle, correspondant ainsi à une augmentation significative de la survie globale de 5,8 mois en valeur absolue en faveur du groupe T-DM1.

A la suite de ces résultats, les patientes du groupe contrôle ont été autorisées à recevoir du T-DM1.

Taux de survie

Lors de la seconde analyse intermédiaire, à 1 an, 68 (13,7%) décès étaient survenus dans le groupe T-DM1 et 97 (19,6%) dans le groupe contrôle. A 2 ans, 126 décès (25,5%) étaient survenus dans le groupe T-DM1 et 169 (34,1%) dans le groupe contrôle. Les taux de survie estimés à partir des courbes de survie de Kaplan Meier étaient de :

- 85,2% à 1 an dans le groupe T-DM1 versus 78,4% dans le groupe contrôle,
- 64,7% à 2 ans dans le groupe T-DM1 versus 51,8% dans le groupe contrôle.

Résultats sur les critères secondaires

Les résultats sur les principaux critères secondaires figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats des critères secondaires (ITT ; analyse intermédiaire du 14/01/2012¹⁹)

	Contrôle n= 496	T-DM1 n= 495
PFS selon les investigateurs		
N patientes avec événement (%)	335 (67,5%)	287 (58,0%)
PFS médiane (mois)	5,8	9,4
Hazard ratio (stratifié) [IC _{95%}] p (test log-Rank stratifié)	0,658 [0,56 ; 0,77] p<0,0001 significatif	
Temps jusqu'à échec du traitement		
N patientes avec événement (%)	371 (74,8%)	313 (63,2%)

¹⁹ Suivi médian du groupe T-DM1 : 12,9 mois et du groupe contrôle : 12,4 mois

	Contrôle n= 496	T-DM1 n= 495
Temps jusqu'à échec (mois)	5,8	7,9
Hazard ratio [IC _{95%}] p (test log-Rank stratifié)	0,703 [0,60 ; 0,82] p<0,0001 significatif	
Délai de progression des symptômes		
N patientes avec événement (%)	257 (57,8%)	246 (54,7%)
Délai de progression (mois)	4,6	7,1
Hazard ratio [IC _{95%}] p (test log-Rank stratifié)	0,796 [0,67 ; 0,95] p=0,0121 significatif	
Taux de réponse objective		
N	n= 389	n= 397
N patientes avec ORR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Réponse complète	2 (0,5%)	4 (1,0%)
Réponse partielle	118 (30,3%)	169 (42,6%)
Différence d'ORR [IC _{95%}] p (test chi ² Mantel-Haenszel stratifié)	12,7% [6,0% ; 19,4%] 0,0002	
Durée médiane de l'ORR		
mois [IC _{95%}]	6,5 [5,45 ; 7,16]	12,6 [8,38 ; 20,76]
Taux de bénéfice clinique		
N	n= 389	n= 397
N patientes avec un bénéfice clinique, n (%)	172 (44,2%)	231 (58,2%)
[IC _{95%}]	[39,2% ; 49,2%]	[53,3% ; 63,1%]
Différence [IC _{95%}]	14,0% [7,0% ; 20,9%]	
Délai jusqu'à progression des symptômes²⁰		
N	n= 445	n= 450
N patientes avec progression des symptômes (%)	257 (57,8%)	246 (54,7%)
Délai de progression des symptômes (médiane ; mois)	4,6	7,1
[IC _{95%}]	[4,14 ; 5,78]	[5,59 ; 8,44]
Hazard ratio (stratifié) [IC _{95%}]	0,796 [0,667 ; 0,951]	
p (log-rank)	0,0121	
p (Wilcoxon)	0,0075	

T-DM1 : trastuzumab emtansine (KADCYLA) - PFS : survie sans progression - n : nombre de patientes avec mesure disponible pour ce critère - ORR : taux de réponse objective

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données de l'étude clinique EMILIA

Les données de tolérance de l'étude de phase III (EMILIA) sont issues de l'analyse intermédiaire la **plus tardive, c'est-à-dire au 31 juillet 2012** ; à cette date, le suivi médian des patientes était de 19,1 mois dans le groupe T-DM1 et de 18,6 mois dans le groupe contrôle.

²⁰ Qualité de vie évaluée selon le questionnaire FACT-B, évaluant l'état physique et fonctionnel des patientes, ainsi que leur ressenti par rapport aux symptômes spécifiques de leur pathologie (score FACT-B TOI-PFB)

Un total de 978 patientes avait reçu au moins un cycle du traitement de l'étude et constitue la population évaluable pour la tolérance avec 490 patientes dans le groupe T-DM1 et 488 dans le groupe contrôle.

Exposition au traitement

Le temps médian sous traitement était de 7,6 mois (min-max : 0-34,8) dans le groupe T-DM1 et de 5,5 mois (0-33,3) dans le groupe contrôle. Trente (30) patientes dans le groupe T-DM1 avaient été traitées pendant plus de 2 ans par rapport à 13 dans le groupe lapatinib et capécitabine (11 ayant reçu de la capécitabine pendant plus de 2 ans).

Pour T-DM1, la dose médiane reçue était de 3,5 mg/kg toutes les 3 semaines, pour lapatinib 1250 mg/jour et pour capécitabine 1701 mg/m²/jour.

Trente-cinq (7,1%) patientes avaient arrêté leur traitement dans le groupe T-DM1 en raison de la survenue d'un événement indésirable (EI) par rapport à 43 (8,8%) patientes ayant arrêté le lapatinib et 54 (11,1%) patientes ayant arrêté la capécitabine.

Les EI conduisant le plus fréquemment à un arrêt de traitement dans le groupe T-DM1 étaient la thrombocytopénie (pour 11 (2,2%) patientes) et l'augmentation des enzymes hépatiques (pour 4 (0,8%) patientes).

Dans le groupe contrôle, il s'agissait de :

- diarrhées chez 13 (2,7%) patientes pour lapatinib et 16 patientes (3,3%) pour capécitabine,
- de vomissements chez 11 (2,3%) patientes pour lapatinib et 9 (1,8%) patientes pour capécitabine,
- de syndrome main-pied, respectivement chez 6 (1,2%) patientes pour lapatinib et 13 (2,7%) pour capécitabine.

Événements indésirables tous grades confondus

Un total de 474 (96,7%) patientes du groupe T-DM1 et 478 (98,0%) patientes du groupe contrôle avaient présenté un événement indésirable tous grades confondus.

Événements indésirables les plus fréquents (≥10%) :

- Groupe T-DM1 : thrombocytopénie (29,2%), augmentation des enzymes hépatiques (ALAT (17,8%) et ASAT (23,1%)), nausées (40,0%), d'infections et infestations (46,5%).
- Groupe lapatinib et capécitabine : troubles gastro-intestinaux (diarrhées : 79,7%), d'atteintes cutanées (rash : 27,5% et syndrome main-pied [érythrodysesthésie palmo-plantaire] : 59,0%), d'infections et infestations (48,4%), nausées (45,3%).

Événements indésirables de grade ≥3

Une proportion moins d'importante d'EI de grade ≥3 était rapportée dans le groupe T-DM1 par rapport au groupe contrôle : 44,5% dans le groupe T-DM1 *versus* 59,6% dans le groupe contrôle.

La nature des événements indésirables de grade ≥3 survenus dans les groupes de traitement était différente entre les groupes, en lien avec le mécanisme d'action des produits :

-Groupe T-DM1 : thrombocytopénie (13,9%), augmentation du taux des ASAT (4,5%), anémie (3,5%), augmentation du taux des ALAT (3,1%), fatigue (2,4%), hypokaliémie (2,2%), neutropénie (2,2%).

-Groupe association lapatinib et capécitabine : diarrhées (20,9%), syndrome main-pied (17,6%), vomissements (4,5%), neutropénie (4,3%), hypokaliémie (4,3%), fatigue (3,5%), nausées (2,5%), inflammation des muqueuses (2,3%), anémie (2,3%), rash (2%).

Événements indésirables graves

Un total de 86 (17,6%) patientes du groupe T-DM1 a rapporté un EI grave (EIG) et 95 (19,5%) patientes dans le groupe contrôle. Les systèmes-organes classes les plus fréquemment concernés dans le groupe T-DM1 *versus* dans le groupe contrôle étaient :

- Affections gastro-intestinales : 16 (3,3%) patientes *versus* 30 (6,1%) patientes,
- Infections et infestations : 23 (4,7%) patientes *versus* 15 (3,1%) patientes,

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 14 (2,9%) patientes versus 9 (1,8%) patientes,
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 5 (1,0%) patientes versus 16 (3,2%) patientes,
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : 7 (1,4%) patientes versus 6 (1,2%) patientes.

Une proportion moins importante d'EIG de grade ≥ 3 était rapportée dans le groupe T-DM1 (60 (12,2%) patientes) par rapport au groupe contrôle (79 (16,2%) patientes).

Décès

Dans la population d'analyse de la tolérance, un total de 332 décès était survenu : 150 (30,6%) décès dans le groupe T-DM1 et 182 (37,3%) décès dans le groupe contrôle. Six décès (1,2%) dans le groupe T-DM1 et 17 (3,5%) décès dans le groupe contrôle étaient survenus dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.

La cause la plus fréquente du décès était la progression de la maladie avec 145 (29,6%) patientes dans le groupe T-DM1 et 177 (36,3%) dans le groupe contrôle.

La fréquence des décès pour un autre motif que la progression de la maladie était faible et similaire avec 5 (1,0%) patientes dans chaque groupe.

Événements indésirables d'intérêt particulier

- Des **atteintes hépatiques** ont été rapportées chez 159 (32,4%) patientes dans le groupe T-DM1 et 128 (26,2%) patientes dans le groupe contrôle. La majorité de ces atteintes était d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2), respectivement 23,2% et 20,7% du nombre total des patientes.

- Une **thrombocytopénie** était rapportée chez 155 (31,6%) patientes dans le groupe T-DM1 et 16 (3,2%) patientes dans le groupe Contrôle. Ces altérations étaient d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2).

- La fréquence des **événements indésirables cardiaques** était de 5 (1%) patientes dans le groupe T-DM1 et de 12 (2,5%) patientes dans le groupe contrôle.

- Les **réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité** étaient peu fréquentes avec 21 (4,3%) patientes dans le groupe T-DM1 ayant eu des réactions de grade 1 ou 2.

- Un total de 8 (1,6%) patientes a eu une **pneumonie** dans le groupe T-DM1 (dont 1 de grade 4 (SDRA²¹)) versus 4 (0,8%) dans le groupe contrôle (dont 1 de grade 4 et 1 de grade 5 (SDRA)). Les autres pneumonies étaient de grade 1 ou 2.

- Les **hypokaliémies** étaient rapportées de façon similaire dans les deux groupes (environ 10%). 13 (2,7%) patientes versus 23 (4,7%) ont présenté des hypokaliémies de grade ≥ 3 .

Aucun événement ne s'est accompagné de troubles du rythme cardiaque.

- Un total de 127 (25,9%) patientes dans le groupe T-DM1 versus 92 (18,9%) dans le groupe contrôle a présenté des **neuropathies périphériques**, en majorité de grade 1 ou 2. Un total de 14 (2,9%) patientes dans le groupe T-DM1 versus 2 (0,4%) patientes dans le groupe contrôle ont présenté des neuropathies périphériques de grade ≥ 3 .

Deux patientes ont arrêté le traitement en raison d'une neuropathie périphérique.

- Les **troubles visuels** étaient plus fréquents dans le groupe T-DM1 avec 36 (7,3%) patientes versus 11 (2,3%) patientes dans le groupe contrôle. Tous les événements étaient de grade 1 ou 2 dans les deux groupes.

- Les **troubles rénaux** étaient similaires dans les deux groupes avec 23 (4,7%) patientes dans le groupe T-DM1 versus 28 (5,7%) patientes dans le groupe contrôle. La majorité des événements était de grade 1 ou 2. Les troubles de grade 3 étaient survenus chez 2 (0,4%) patientes de chaque groupe.

Le profil de tolérance du trastuzumab emtansine observé dans les études supports était similaire à celui observé dans l'étude EMILIA.

²¹ SDRA : syndrome de détresse respiratoire

8.2.2 Données du RCP

Le RCP fournit un résumé du profil de tolérance :

« La tolérance du trastuzumab emtansine a été évaluée chez 884 patients atteints d'un cancer du sein dans les études cliniques. Dans cette population de patients :

- les réactions indésirables graves les plus fréquentes étaient : fièvre, thrombocytopénie, vomissements, douleurs abdominales, nausées, constipation, diarrhée, dyspnée et pneumopathie.
- les réactions indésirables les plus fréquentes ($\geq 25\%$) avec le trastuzumab emtansine étaient : hémorragie (notamment épistaxis), augmentation des transaminases, fatigue, douleurs musculosquelettiques et céphalées. La majorité des réactions indésirables rapportées était d'une sévérité de grade 1 ou 2.
- les réactions indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) les plus fréquentes ($> 2\%$) étaient : thrombocytopénie, fatigue, augmentation des transaminases, anémie, hypokaliémie, douleurs musculosquelettiques et neutropénie.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques²² européen de KADCYLA, incluant un plan de minimisation des risques, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : pneumopathies interstitielles / syndrome de détresse respiratoire aiguë, toxicité hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, réaction liée à la perfusion, hypersensibilité, dysfonctionnement ventriculaire gauche, thrombocytopénie, neuropathie périphérique, neutropénie et anémie.
- risques potentiels : toxicité foétale, diminution de la fertilité et erreur médicamenteuse.

Les informations considérées manquantes sont : données chez les patientes avec insuffisance hépatique, données chez les patientes avec insuffisance rénale, données chez les patientes avec une FEVG $< 50\%$, données chez les patientes âgées ≥ 75 ans, données chez la femme enceinte ou allaitante, données chez les patients de sexe masculin, impact clinique des anticorps anti-médicament, utilisation de tests HER2 non-validés, confirmation de l'incidence d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche chez des patientes pré-exposées au trastuzumab ou au pertuzumab.

En sus de la pharmacovigilance de routine, certains risques font l'objet de questionnaires spécifiques utilisés lors de la documentation des cas notifiés par les professionnels de santé : événements hépato-biliaires.

Concernant le risque d'erreur médicamenteuse, en complément des différentes rubriques du RCP de KADCYLA, la mise en place d'un matériel éducatif destiné aux professionnels de santé (brochure sur le risque de confusion avec HERCEPTIN) a été demandée en tant que mesure additionnelle de minimisation du risque.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du trastuzumab emtansine ont été comparées à celles du lapatinib en association avec la capécitabine dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, réalisée chez 991 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique HER2+ ayant progressé après un traitement précédent par trastuzumab et taxane (495 dans le groupe trastuzumab emtansine et 496 dans le groupe contrôle).

²² Version 3.1 W du 14 Janvier 2012

L'âge moyen et médian des patientes était de 53 ans. Toutes les patientes étaient en bon état général (score ECOG de 0 ou 1). Un tiers des patientes avait plus de 3 sites métastatiques et près de 70% des patientes avaient une maladie viscérale.

A l'inclusion, 88% des patientes étaient en progression après un traitement antérieur par trastuzumab en situation métastatique. Depuis la mise à disposition du pertuzumab (PERJETA) en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique ou localement récidivant HER2+, l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane serait à privilégier⁷. La Commission relève que moins de 10% des patientes incluses ont reçu du pertuzumab en 1^{ère} ligne.

Selon l'indication validée par son AMM, le lapatinib en association avec la capécitabine, est réservé aux patients en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique. Environ 12% des patientes dans chaque groupe de l'étude n'avaient pas reçu de traitement précédent pour leur maladie métastatique et correspondent à une population de patientes désignée comme « early relapsers », qui ont progressé au cours d'un traitement adjuvant par trastuzumab et un taxane ou dans les 6 mois suivant sa fin.

Comparativement à l'association lapatinib/capécitabine, trastuzumab emtansine a montré une augmentation statistiquement significative :

Sur les co-critères primaires,

- de la médiane de survie sans progression (évaluée par le CRI) de +3,2 mois (médiane de PFS de 9,6 mois), soit une réduction du risque de progression ou de décès de 35% (HR=0,650 ; IC95% : [0,55 ; 0,77], p<0,0001),
- de la médiane de survie globale de +5,8 mois (médiane d'OS de 30,9 mois), soit une réduction du risque de décès de 32% (HR=0,682 ; IC95% : [0,55 ; 0,85], p=0,0006) et une augmentation du taux de survie à 2 ans de 51,8% à 64,7%.

Sur les critères secondaires,

- du taux de réponse objective de 12,7 points (43,6% versus 30,8%) (IC95% : [6,0% ; 19,4%], p=0,0002),
- du temps jusqu'à échec au traitement de +2,1 mois (7,9 mois versus 5,8 mois) (HR=0,703 ; IC95% : [0,60 ; 0,82] ; p<0,0001),
- du délai avant la progression des symptômes sur l'échelle de qualité de vie de +2,5 mois (7,1 mois versus 4,6 mois) (HR=0,796 ; IC95% : [0,67 ; 0,95] ; p=0,0121).

Une proportion moins importante d'événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 et d'EI graves (EIG) de grade ≥ 3 était rapportée dans le groupe trastuzumab emtansine par rapport au groupe contrôle avec :

- EI de grade ≥ 3 : 44,5% versus 59,6%,
- EIG de grade ≥ 3 : 12,2% versus 16,2%.

Chez les patientes recevant trastuzumab emtansine, les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (fréquence de plus de 2%) étaient : thrombocytopénie (13,9%) ; augmentation du taux des ASAT (4,5%) ; augmentation du taux des ALAT (3,1%) ; fatigue (2,4%) ; hypokaliémie (2,2%) et neutropénie (2,2%). Onze (2,2%) patientes ont arrêté le traitement en raison d'une thrombocytopénie et 4 (0,8%) patientes en raison d'une augmentation du taux des transaminases (de grade ≥ 3).

Chez les patientes recevant l'association lapatinib et capécitabine, les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (fréquence de plus de 2%) étaient : diarrhées (20,9%) ; syndrome main-pied (17,6%) ; vomissements (4,5%) ; neutropénie (4,3%) ; hypokaliémie (4,3%) ; fatigue (3,5%) ; nausées (2,5%) ; anémie (2,3%) et inflammation des muqueuses (2,3%). Ces troubles gastro-intestinaux (diarrhées) et cutanés (syndrome main-pied et rash) correspondaient à des événements indésirables connus comme pouvant impacter le quotidien de vie des patientes. Un total de 29 (6%) patientes du groupe lapatinib + capécitabine (respectivement 13 (2,7%) et 16 (3,3%) patientes) ont arrêté le traitement en raison de diarrhées de grade ≥ 3 .

Par rapport au profil de tolérance connu du trastuzumab, il n'a pas été mis en évidence de toxicité cardiaque particulière avec le trastuzumab emtansine.

08.4 Programme d'études

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de soumettre :

- les données de survie globale finales de l'étude pivot (Novembre 2014).
- le rapport d'étude clinique final de l'étude clinique MARIANNE/B022589 (Avril 2017), étude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du pertuzumab en association au trastuzumab emtansine, en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+. Environ 1 092 patientes ont été incluses et randomisées entre juillet 2010 et mai 2012, entre trois groupes de traitement :
 - Groupe A : trastuzumab + taxane
 - Groupe B : trastuzumab emtansine + pertuzumab
 - Groupe C : trastuzumab emtansine + placebo

Le critère primaire de cette étude est la survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de revue indépendant et la tolérance.

Les critères secondaires sont le taux de réponse objective, la survie globale, les taux de survie à 1 et 2 ans, la survie sans progression et le taux de réponse objective évalués par les investigateurs, le bénéfice clinique et la durée de réponse. Les résultats sont attendus pour 2015.

- le rapport d'étude clinique final de l'étude clinique THERESA (Août 2016).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Stratégie thérapeutique des stades métastatiques du cancer du sein

Le traitement médical systémique par chimiothérapie et/ou hormonothérapie est préconisé en première intention pour la prise en charge thérapeutique des stades métastatiques du cancer du sein²³. Le choix du traitement s'appuie notamment sur :

- les caractéristiques histologiques de la tumeur,
- les facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs HER2),
- les facteurs pronostiques,
- les traitements antérieurs de la patiente et leur tolérance,
- le délai entre le traitement (néo)adjuvant et la première ligne métastatique,
- le type de métastases (nombre de sites, taille et localisation),
- l'état général de la patiente.

Le principal objectif recherché en situation métastatique est la prolongation de la survie et la diminution de la taille de la tumeur et des métastases de façon à diminuer les symptômes tout en maintenant une qualité de vie la plus acceptable possible. Dans le cas d'une surexpression tumorale du récepteur HER2, les recommandations de bonnes pratiques européennes²⁴ et internationales²⁵ recommandent en traitement de première ligne de la maladie métastatique un traitement à base de HERCEPTIN, en association à la chimiothérapie et/ou à une hormonothérapie.

Le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est constitué du trastuzumab (HERCEPTIN) en association à une chimiothérapie contenant un taxane (docétaxel ou paclitaxel). En cas d'expression de récepteurs hormonaux, ce traitement peut être associé à une hormonothérapie. Au regard du traitement conventionnel et compte tenu d'un bénéfice

²³ INCa – HAS – guide affection longue durée – Cancer du sein - janvier 2010.

²⁴ Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7):vii11–vii19..

²⁵ Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast 2012; 21(3):242-52

démontré sur la survie sans progression, le pertuzumab (PERJETA) en association au trastuzumab et au docétaxel constitue une nouvelle modalité de prise du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement. Les recommandations américaines du NCCN qualifient l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane comme une option à préférer à la bithérapie.

En cas de progression au cours d'un traitement en première ligne métastatique, les options deviennent limitées. En deuxième ligne, il est nécessaire de maintenir une activité anti-HER2 dans le cancer du sein métastatique HER2+.

Le traitement de référence du cancer du sein métastatique HER2+ est l'association lapatinib, à activité anti-HER2 (TYVERB)/capécitabine (XELODA) indiquée chez les patientes en progression après un traitement ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique.

Plus récemment, en juillet 2013, l'association lapatinib (TYVERB)/trastuzumab (HERCEPTIN) a obtenu une AMM chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec des récepteurs hormonaux négatifs, ayant progressé sous trastuzumab et chimiothérapie. En l'absence d'avis de la Commission de la transparence, la place dans la stratégie thérapeutique de cette association n'est pas définie.

Les alternatives thérapeutiques étant très limitées à ce stade de la maladie, un protocole temporaire de traitement (PTT) avait été accordé en 2008 pour l'association trastuzumab (HERCEPTIN) /capécitabine (XELODA) après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes¹⁰.

D'autres alternatives thérapeutiques existent mais sont utilisées à des fréquences moins importantes dans cette population.

Place de KADCYLA dans la stratégie thérapeutique

KADCYLA (trastuzumab emtansine) est indiqué pour le traitement de patientes adultes atteintes 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 patientes 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.

L'étude pivot de phase III EMILIA a montré une augmentation cliniquement et statistiquement significative de la survie globale (en tant que co-critère primaire) chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+ en deuxième ligne de traitement. L'augmentation statistiquement significative de la survie globale de +5,8 mois dans le groupe KADCYLA par rapport à l'association TYVERB/XELODA s'est accompagnée d'un allongement du temps jusqu'à la progression des symptômes de la maladie métastatique rapportés par le patient selon le questionnaire de qualité de vie FACT-B QoL.

KADCYLA est le premier traitement de deuxième ligne ayant démontré une augmentation statistiquement significative de la survie globale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ relevant d'une prise en charge de deuxième ligne. KADCYLA est intégré aux recommandations de l'ESMO²⁴, de l'AGO²⁵ et dans celles de la NCCN²⁶ où il est présenté comme étant la stratégie thérapeutique préférée chez les patientes ayant déjà été exposées au trastuzumab.

Dans son indication actuelle, KADCYLA représente un nouveau traitement de deuxième ligne et au-delà dans le cancer du sein métastatique HER2+.

²⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Version 3.2013.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Dans le cancer du sein au stade métastatique, la médiane de survie varie de 18 à 36 mois. Les cancers du sein au stade métastatique surexpriment dans 30% des cas les récepteurs ErbB-2 (HER2). Cette surexpression est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein. Le cancer du sein engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ A ce stade de la maladie, il existe peu d'alternatives médicamenteuses validées.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique HER2+, ayant été traité au préalable par du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

▶ Intérêt de santé publique :

En France métropolitaine, l'incidence du cancer du sein est estimée à environ 48 800 nouveaux cas par an¹. Il se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence avec 31,5% des nouveaux cas de cancers chez la femme¹.

Il représente également la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 900 décès estimés en 2012¹, ce qui représente 18,8 % des décès féminins par cancer.

L'incidence de ce cancer qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005, avec 56,3 cas pour 100 000 personnes-années en 1980, 97,8 en 2005 et 88,0 en 2012¹. La mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995 puis a diminué significativement jusqu'en 2012, avec une diminution moyenne de la mortalité de - 0,6 % par an entre 1980 et 2012, et de - 1,5 % par an entre 2005 et 2012¹.

La positivité HER2 concerne environ 30% pour les patientes diagnostiquées à un stade avancé.

En France, le fardeau de santé publique du cancer du sein est donc important (939 297 DALYS, zone Euro A, estimation 2004). Malgré le plus faible nombre de patientes concernées, le fardeau concernant la sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 + métastatique ou localement non résécable susceptibles de recevoir KADCYLA en monothérapie en deuxième ligne (ayant reçu préalablement HERCEPTIN et un taxane) reste significatif et donc modéré en raison de la plus forte morbi-mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles des essais cliniques, notamment de l'étude EMILIA, essai de phase III randomisé en ouvert versus l'association TYVERB+XELODA montrant une amélioration de la médiane de la survie sans progression (gain absolu de 3,2 mois), de la survie globale (gain absolu de 5,8 mois), et de la qualité de vie (score Fact-B), il est attendu de la spécialité KADCYLA, un impact modéré en termes morbi-mortalité et de qualité de vie.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique peut être considérée comme acceptable. Toutefois, il faut souligner que d'une part, les patientes traitées en pratique réelle par KADCYLA auront reçu en première ligne PERJETA (en association à HERCEPTIN+taxane, nouveau traitement de référence) et non l'association

HERCEPTIN+taxane comme dans l'étude EMILIA ; et que d'autre part, la possibilité d'une éventuelle dérive d'utilisation de ce traitement dans les indications actuelles de la spécialité HERCEPTIN (1^{ère} ligne, en situation néo-adjuvante).

Par ailleurs, il n'est pas attendu de la spécialité KADCYLA d'impact sur l'organisation des soins. Ainsi, la spécialité KADCYLA en monothérapie et en seconde ligne de traitement et au-delà devrait être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité KADCYLA dans cette indication. Cet intérêt est faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KADCYLA est important en monothérapie, dans le traitement de patientes 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 patientes doivent avoir :

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de KADCYLA correspond aux patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ et ayant précédemment été traitées par trastuzumab et taxane pour leur maladie métastatique ou ayant progressé au cours ou dans les 6 mois après la fin du traitement adjuvant. Il s'agit dans les deux cas de patientes traitées par des protocoles de référence de deuxième ligne du cancer du sein métastatique HER2+.

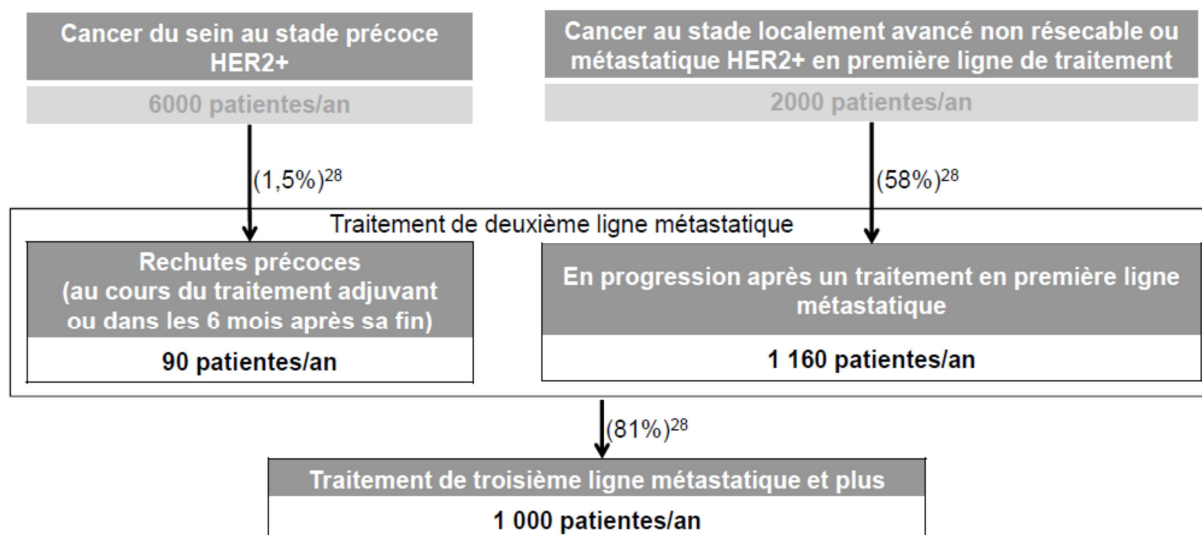
Les patientes en première ligne métastatique représentent environ 2 000 cas par an²⁷. La proportion de patientes qui progressent annuellement en deuxième ligne métastatique est de 58% et celles dans les lignes ultérieures est de 81%²⁸. Selon ces proportions, il y aurait environ 1160 patientes en deuxième ligne de traitement et environ 1000 patientes dans les lignes ultérieures.

Les patientes ayant progressé pendant ou dans les 6 mois après la fin du traitement adjuvant, représentent 1 à 2% de la population de cancer du sein précoce. Sur la base de 6000 patientes atteintes de cancer du sein HER2+ au stade précoce, ces patientes « early relapsers » représenteraient 90 patientes environ.

²⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence Perjeta du 24 juillet 2013.

²⁸ Etude de marché Kantar Health - Baromètre Février 2013 réalisé sur 1154 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+.

Figure 1 : Estimation de la population cible de KADCYLA



Conclusion

Sur ces bases, à son arrivée sur le marché, la population cible de KADCYLA peut être estimée à 2 250 patientes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.