

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Trastuzumab déruxtécan (Enhertu)

Indication : Dans le traitement du cancer du sein surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) non résécable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement ciblant HER2 contre le cancer métastatique ou présentant des tumeurs ayant progressé au cours d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants.

Promoteur : AstraZeneca Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Enhertu?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Enhertu dans le traitement du cancer du sein surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) non résécable ou métastatique chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Enhertu ne doit être remboursé que dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique (c.-à-d. qu'il s'est propagé au-delà du siège initial de la tumeur) chez l'adulte ayant déjà reçu le trastuzumab et un taxane contre le cancer localement avancé ou métastatique ou présentant des tumeurs ayant progressé dans les six mois après le traitement néoadjuvant ou adjuvant par trastuzumab et taxane. Le patient ne doit pas avoir déjà reçu de conjugué anticorps-médicament dirigé contre HER2 en contexte de maladie métastatique.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Enhertu doit être prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du cancer du sein avancé, il ne doit pas être utilisé avec un autre anticancéreux, et son coût doit être réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Enhertu retarde la progression de la maladie comparativement au trastuzumab chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique.
- Enhertu répond aux besoins des patients d'accéder à de nouveaux traitements du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique présentant un profil de toxicité acceptable et qui parviennent à retarder la progression de la maladie.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Enhertu ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Enhertu devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 181 millions de dollars sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire présente cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein HER2+?

Le cancer du sein HER2+ est une tumeur contenant une quantité importante de protéines HER2. Parmi les symptômes de cette maladie, on compte la douleur, la fatigue, les difficultés cognitives et l'insomnie; la plupart des patients décèdent dans les 5 ans. Chaque année au Canada, environ 562 personnes atteintes de ce type de cancer seraient admissibles à un traitement par Enhertu.

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein HER2+

Dans bon nombre de cas de cancer du sein HER2+ métastatique, une résistance aux médicaments ciblant HER2 accessibles finit par apparaître. Les traitements de deuxième intention et d'intentions ultérieures d'une maladie métastatique entraînent généralement

des réponses de courte durée, et la maladie progresse en quelques mois; il existe un besoin d'options de traitement supplémentaires qui pourraient retarder plus efficacement la progression de la maladie et prolonger la survie.

Combien coute Enhertu?

Le traitement par Enhertu devrait couter environ 9 017 \$ par cycle de 21 jours, par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du trastuzumab déruxtécan dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant HER2 soit contre le cancer métastatique, soit en traitement néoadjuvant ou adjuvant, et ayant présenté une rechute de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon les données probantes d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III multicentrique mené en mode ouvert (DESTINY-Breast03; N = 524), le trastuzumab déruxtécan procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de taxane en combinaison avec le trastuzumab. D'après l'essai DESTINY-Breast03, par rapport au trastuzumab emtansine, le traitement par le trastuzumab déruxtécan est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié de 0,2840; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,2165 à 0,3727; valeur de $p < 0,0001$). Le CEEP n'a pas été en mesure de tirer de conclusions définitives au sujet des effets relatifs de l'utilisation du trastuzumab déruxtécan par rapport au trastuzumab emtansine sur la survie globale (SG) en raison du caractère fragmentaire des données de SG et de l'absence de signification statistique des différences de SG lors de l'analyse intermédiaire, à un seuil prédéfini.

Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements ayant un profil de toxicité acceptable et pouvant prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, maîtriser les symptômes du cancer et offrir une bonne qualité de vie. Le trastuzumab déruxtécan répond à certains de ces besoins puisqu'il représente une nouvelle option de traitement qui améliore la SSP et que les effets toxiques qu'il entraîne sont maîtrisables. On ne peut tirer de conclusions quant aux critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) en raison de l'absence de test statistique officiel, du risque de biais découlant du mode ouvert de l'essai et de la proportion élevée de données manquantes.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le trastuzumab déruxtécan et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 274 875 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au trastuzumab emtansine. Ainsi, le trastuzumab déruxtécan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant HER2 soit contre le cancer métastatique, soit en traitement néoadjuvant ou adjuvant, et ayant présenté une rechute de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants. Une réduction du prix est nécessaire afin que le trastuzumab déruxtécan soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le trastuzumab déruxtécan est amorcé uniquement chez les adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ non résecable ou métastatique qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. traitement antérieur d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique par le trastuzumab et un taxane ou progression de la maladie moins de 6 mois après un traitement néoadjuvant ou adjuvant comprenant le trastuzumab et un taxane;</p> <p>1.2. bon indice fonctionnel.</p>	<p>Selon les données probantes issues de l'essai DESTINY-Breast03, le trastuzumab déruxtécan entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP chez les patients présentant les caractéristiques correspondant à cette maladie.</p> <p>À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant un bénéfice du traitement par le trastuzumab déruxtécan chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1. Pour être admissibles à l'essai DESTINY-Breast03, les patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>2. Les patients n'ont pas déjà reçu un traitement d'une maladie métastatique par un CAM ciblant HER2 (comme le trastuzumab emtansine).</p> <p>2.1. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur par un CAM ciblant HER2 est autorisé si la maladie n'a pas progressé dans les 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant.</p>	<p>Les patients qui ont déjà reçu un traitement par un CAM ciblant HER2 étaient exclus de l'essai DESTINY-Breast03.</p> <p>Conformément aux critères d'admissibilité de l'essai clinique, le CEEP estime qu'il est possible d'envisager l'admissibilité de patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant par un CAM ciblant HER2 uniquement si ces patients n'ont pas connu de progression de leur maladie pendant les 12 mois ayant suivi la fin du traitement adjuvant.</p>	—
Arrêt du traitement		
<p>3. Le traitement par le trastuzumab déruxtécan est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>3.1. progression de la maladie selon la version 1.1 des critères RECIST modifiés;</p> <p>3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes indiquant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le trastuzumab déruxtécan après la progression de la maladie.</p> <p>Les personnes qui ne sont pas en mesure de terminer le traitement par le trastuzumab déruxtécan en raison des effets toxiques inacceptables ne pourraient probablement pas recevoir d'autres traitements par ce médicament.</p>	—
<p>4. L'évaluation de la progression de la maladie repose sur les examens radiographiques et cliniques effectués tous les 2 ou 3 mois, à la discrétion du médecin.</p>	<p>Lors de l'essai DESTINY-Breast03, la réponse tumorale est évaluée toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie puis tous les 3 mois.</p>	<p>Selon les cliniciens experts, en pratique clinique, des examens d'imagerie sont effectués tous les 2 ou 3 mois au départ, puis à une moins grande fréquence selon la tolérance du patient au médicament.</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Ordonnance		
5. Le trastuzumab déruxtécán est seulement prescrit par un clinicien ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement du cancer du sein avancé dans des centres spécialisés dans l'administration de médicaments par voie intraveineuse.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes pour qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Le trastuzumab déruxtécán n'est pas utilisé de pair avec d'autres anticancéreux.	Lors de l'essai DESTINY-Breast03, le trastuzumab déruxtécán a été administré en monothérapie. Dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de la combinaison du trastuzumab déruxtécán à d'autres traitements.	—
Prix		
7. Le prix est réduit.	Le RCED du trastuzumab déruxtécán est de 274 875 \$ par comparaison avec le trastuzumab emtansine. Une réduction de prix d'au moins 61 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du trastuzumab déruxtécán.	Au prix indiqué, l'impact budgétaire du trastuzumab déruxtécán devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année. Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAM = conjugué anticorps-médicament; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Points de discussion

- D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les traitements d'intentions ultérieures au traitement de première intention d'une maladie métastatique par des agents ciblant HER2 entraînent généralement une réponse de courte durée, en particulier chez les patients dont la maladie se trouve en rechute moins de 6 mois après la fin du traitement adjuvant. Les cliniciens experts font valoir le fait que la plupart des patients recevant les traitements accessibles présentent une progression de leur maladie et que leur survie à long terme est toujours mauvaise dans un tel cadre. Le CEEP reconnaît le besoin non comblé d'options de traitement efficaces qui améliorent la rémission de longue durée et la survie des patients correspondant à l'indication à l'étude.

- Les patients soulèvent le besoin de traitements efficaces, bien tolérés et qui peuvent prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, maîtriser les symptômes du cancer (en particulier ceux qui sont associés aux métastases), dont le profil de toxicité est acceptable et qui offrent une bonne qualité de vie. Le trastuzumab déruxtécán répond à certains de ces besoins puisqu'il représente une nouvelle option de traitement qui améliore la SSP. Le CEEP n'a cependant pas été en mesure de tirer de conclusions définitives sur la QVLS en raison de l'absence d'analyse statistique en bonne et due forme, de la présence de biais potentiels puisqu'il s'agit d'un essai mené en mode ouvert et des grandes proportions de données manquantes.
- L'analyse intermédiaire des données de SG penche en faveur du trastuzumab déruxtécán; cependant, le CEEP constate le caractère fragmentaire des données de SG à la plus récente date limite de collecte des données, et la valeur de p selon un test de Mantel-Haenszel stratifié ne dépassait pas le seuil prédéfini au moment de cette analyse intermédiaire. De plus, il existe des déséquilibres entre les groupes de l'essai en matière de traitements ultérieurs et de passage d'un groupe de traitement à l'autre, ce qui pourrait avoir des répercussions importantes sur les résultats de SG. Par conséquent, le comité n'a pas pu tirer de conclusions définitives au sujet des répercussions du traitement par le trastuzumab déruxtécán sur la SG par comparaison au trastuzumab emtansine.
- Lors de l'essai DESTINY-Breast03, la fréquence des événements indésirables (EI) graves était similaire entre les patients recevant le trastuzumab déruxtécán et ceux recevant le trastuzumab emtansine; cependant, les EI ayant entraîné l'abandon du traitement à l'étude se sont produits plus fréquemment dans le groupe du trastuzumab déruxtécán que dans le groupe du trastuzumab emtansine. Dans l'ensemble, les cliniciens experts estiment que les effets toxiques du trastuzumab déruxtécán peuvent être pris en charge avec un traitement symptomatique approprié. Le CEEP se penche sur les observations des groupes de défense des intérêts des patients, qui indiquent que les patients sont prêts à accepter les EI du trastuzumab déruxtécán si ce traitement apporte un bénéfice clinique et que les effets toxiques sont tolérables.
- Le CEEP se penche également sur la place du trastuzumab déruxtécán dans le traitement et estime, à l'instar des cliniciens experts, que ce traitement prendrait probablement la place du trastuzumab emtansine, qui serait désormais le traitement de deuxième intention contre une maladie métastatique. Cependant, en raison de l'absence de données probantes sur la place du traitement par le trastuzumab déruxtécán par rapport aux autres options de traitement du cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusions éclairées sur l'ordre d'administration du trastuzumab déruxtécán par rapport au trastuzumab emtansine et aux autres traitements d'intentions ultérieures à la deuxième intention, comme la combinaison du tucatinib, de la capécitabine et du trastuzumab, qui pourrait être accessible actuellement dans certaines provinces ou certains territoires.
- Le trastuzumab déruxtécán est coûteux, et l'estimation de l'impact budgétaire de son remboursement peut avoir des conséquences sur la faisabilité de l'adoption de ce médicament. L'impact budgétaire du remboursement du trastuzumab déruxtécán serait beaucoup plus important si ce traitement est utilisé avant ou après le trastuzumab emtansine.

Contexte

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la principale cause de mortalité liée au cancer chez les femmes. Entre 15 % et 20 % des cancers du sein, environ, présentent une amplification ou une surexpression de HER2. La maladie est le plus souvent repérée à un stade relativement précoce, auquel il est possible de la guérir par résection chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie et traitements ciblant HER2. Cependant, parmi les patients traités à un stade précoce de la maladie, certains subissent une rechute, tandis que d'autres reçoivent un diagnostic *de novo* de cancer du sein HER2+ métastatique ou non résecable de stade IV. Les symptômes du cancer du sein métastatique (CSm), parmi lesquels la douleur, la fatigue et l'insomnie, imposent un important fardeau financier aux patients tout en limitant leurs activités quotidiennes. En particulier aux stades les plus avancés de la maladie, le CSm HER2+ a de graves répercussions sur la QVLS en raison de la présence de métastases. Le promoteur estime qu'environ 562 patients pourraient recevoir le trastuzumab déruxtécan au Canada hors Québec chaque année. La SG médiane des patients atteints d'un CSm HER2+ est estimée à entre 4 et 6 ans à partir du diagnostic.

Le trastuzumab déruxtécan est un conjugué anticorps-médicament (CAM) ciblant HER2 composé du trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé, lié par une liaison covalente au déruxtécan, un inhibiteur de la topoisomérase I. Le trastuzumab déruxtécan est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résecable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant HER2 soit contre le cancer métastatique, soit en traitement néoadjuvant ou adjuvant, et ayant présenté une rechute de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants. Le médicament s'administre par perfusion intraveineuse à une dose de 5,4 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse d'un ECR de phase III multicentrique mené en mode ouvert chez des patients atteints d'un CSm HER2+ ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de taxane et le trastuzumab;
- les observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : Rethink Breast Cancer (RBC) et le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS);
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CSm HER2+;
- les observations de trois groupes de cliniciens, le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de Santé Ontario (Action Cancer Ontario), le Comité consultatif scientifique de RBC et un groupe d'oncologues médicaux du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa et de tout le Canada.
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, le RCCS et RBC, ont soumis des observations dans le cadre du présent examen. Le RCCS a recueilli les observations des patients au moyen de deux sondages en ligne (sondage 1 en 2017 mené auprès de 31 patients du Canada atteints d'un CSm HER2+; sondage 2 en 2012, mené auprès de 71 patients au Canada et 16 aidants de patients du Canada atteints d'un CSm, tous statuts HER2 confondus; aucun des répondants n'a reçu le trastuzumab déruxtécán), d'entretiens téléphoniques avec des informateurs clés (en 2021 et 2022, n = 7 patients du Canada atteints d'un CSm HER2+ ayant reçu le trastuzumab déruxtécán en traitement de troisième intention d'une maladie métastatique) et d'une analyse documentaire. Les renseignements fournis par RBC proviennent d'observations et de commentaires généraux rassemblés à différentes occasions (blogues de patients, groupes de soutien virtuel, groupes de travail, comités consultatifs de groupes de défense des intérêts des patients, réseaux de soutien entre pairs, Instagram et réunions du Comité consultatif scientifique), d'entretiens par courriel (2022, n = 3 patients atteints d'un CSm HER2+ ayant reçu le trastuzumab déruxtécán) et de correspondance écrite (2020, n = 1 patient atteint d'un CSm HER2+ cherchant à obtenir l'accès au trastuzumab déruxtécán). Les patients soulèvent les répercussions négatives des symptômes du CSm HER2+, comme la fatigue, l'insomnie et la douleur, ainsi que les symptômes plus graves associés aux métastases dans les os, les poumons, le foie, le cerveau et la peau; l'ensemble de ces symptômes leur impose un lourd fardeau physique, émotionnel, psychosocial et financier qui a des répercussions négatives sur leur QVLS. D'après les observations soumises par les groupes de défense des intérêts des patients, les traitements du CSm HER2+ actuellement accessibles ne font que retarder la progression de la maladie; les taux de réponse aux traitements d'intentions ultérieures sont de moins en moins élevés; même si la maladie finira par progresser, les patients cherchent à vivre les mois ou les années qui leur restent avec la meilleure QVLS possible. Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements du CSm HER2+ qui prolongent la survie, retardent la progression de la maladie et maîtrisent les symptômes du cancer (en particulier les symptômes associés aux métastases) tout en ayant un profil de toxicité acceptable, même s'ils indiquent qu'ils sont prêts à tolérer les effets secondaires de traitements qui permettent une maîtrise efficace de la maladie. Les patients qui ont reçu le trastuzumab déruxtécán ont l'impression que ce médicament a aidé à maîtriser leur maladie, amélioré leur QVLS et entraîné des effets secondaires tolérables (nausées, vomissements, maux d'estomac ou autres problèmes liés à l'estomac, perte d'appétit, fatigue et perte de cheveux, notamment).

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Dans le cadre du présent examen, l'ACMTS a consulté deux cliniciens spécialistes ayant une expertise du diagnostic et de la prise en charge du CSm HER2+. Selon les cliniciens experts, même si bon nombre de patients atteints d'un CSm HER2+ bénéficient des traitements ciblant HER2 actuellement accessibles, les taux de réponse au-delà du traitement de première intention sont généralement faibles et la maladie progresse habituellement au

bout de seulement quelques mois. Bien que les traitements du CSm HER2+ accessibles soient généralement bien tolérés, il serait souhaitable de disposer de médicaments entraînant moins d'effets toxiques. Selon les cliniciens experts, l'ordre d'administration du trastuzumab déruxtécán le plus approprié serait à la place occupée actuellement par le trastuzumab emtansine; si cela devait se concrétiser, le paradigme de traitement du CSm HER2+ s'en trouverait changé dans le contexte d'une maladie métastatique. Ainsi, le trastuzumab déruxtécán serait offert en traitement de deuxième intention d'une maladie métastatique après la combinaison d'une chimiothérapie à base de taxane, du trastuzumab et du pertuzumab (chez les patients qui n'ont encore jamais reçu de traitement à action générale ou si le CSm apparaît 6 mois ou plus après le traitement adjuvant ou néoadjuvant) ou en traitement de première intention d'une maladie métastatique (chez les patients dont la maladie est devenue métastatique pendant un traitement adjuvant ou néoadjuvant ou moins de 6 mois après la fin de ce traitement). Les cliniciens experts font valoir que chez les patients dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par le trastuzumab déruxtécán, l'ordre des traitements ultérieurs reste incertain; cependant, en l'absence de données contraires, bon nombre de cliniciens utiliseraient le trastuzumab emtansine en traitement de troisième intention d'une maladie métastatique, après le trastuzumab déruxtécán. Les cliniciens experts expliquent qu'actuellement, le trastuzumab déruxtécán ne serait pas utilisé à la place du trastuzumab emtansine comme traitement adjuvant chez les patients présentant une maladie invasive résiduelle au moment de l'intervention chirurgicale après un traitement néoadjuvant à action générale, puisqu'aucune comparaison de ces deux médicaments n'a été effectuée dans une telle situation. Chez les patients qui ont déjà reçu un traitement adjuvant par le trastuzumab emtansine, les cliniciens experts reconnaissent que le rôle du trastuzumab déruxtécán dans le traitement d'une maladie métastatique n'est pas clair, étant donné le manque de données probantes issues des essais cliniques; cependant, ils estiment qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune raison de penser qu'un tel traitement ne serait pas bénéfique chez ces patients. Lors de l'essai DESTINY-Breast03, un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur par le trastuzumab emtansine n'était autorisé que si la maladie n'avait pas progressé au cours des 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant.

Les cliniciens experts estiment que les patients les plus susceptibles de tolérer le trastuzumab déruxtécán et d'y répondre sont ceux qui présentent un bon indice fonctionnel, qui n'ont pas de contreindications cardiovasculaires ou pulmonaires et qui ne présentent pas de métastases évolutives au système nerveux central (SNC). La réponse au trastuzumab déruxtécán devrait faire l'objet d'une évaluation par imagerie radiologique (tous les 2 à 3 mois) ainsi que d'analyses sanguines et d'un examen physique (toutes les 3 semaines ou au besoin). Des réponses d'importance clinique se traduiraient par une diminution de la taille de la tumeur, une stabilisation de la maladie métastatique, une prolongation de la survie et une diminution ou une stabilisation des symptômes de la maladie, de l'indice fonctionnel et de la QVLS. Le traitement par le trastuzumab déruxtécán serait abandonné dans les cas suivants : progression de la maladie, apparition d'effets toxiques graves (pneumopathie interstitielle symptomatique, notamment), intolérance au médicament malgré la réduction des doses, diminution de l'indice fonctionnel à un point tel que le patient ne peut plus bénéficier que de soins palliatifs et à la demande du patient.

Groupe de cliniciens

Trois groupes de cliniciens ont soumis des observations dans le cadre du présent examen : le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de Santé Ontario (Action Cancer Ontario, 3 oncologues médicaux), le Comité consultatif scientifique de RBC (6 oncologues médicaux) et un groupe d'oncologues médicaux du Centre de cancérologie de

l'Hôpital d'Ottawa et de tout le Canada (11 oncologues médicaux). Aucune des observations transmises ne défendait un point de vue contraire à celui exprimé par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Les groupes de cliniciens signalent eux aussi les faibles taux de réponse aux traitements du CSm HER2+ actuellement accessibles au-delà du traitement de première intention d'une maladie métastatique et font valoir le fait qu'avec l'augmentation de l'utilisation des médicaments ciblant HER2 en traitement adjuvant ou néoadjuvant, une résistance au traitement pourrait apparaître rapidement chez les patients dont la maladie métastatique a déjà été traitée. Il existe un besoin de traitements supplémentaires des maladies métastatiques en deuxième intention et en intentions ultérieures, et le trastuzumab déruxtécane pourrait changer le paradigme de traitement actuel et devenir le nouveau traitement de référence de deuxième intention.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour le trastuzumab déruxtécane : l'amorce et la prescription du traitement, la prestation des soins, la possibilité de devoir recourir à un algorithme de financement et les aspects systémique et économique. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponses des cliniciens experts
Amorce du traitement	
<p>Le GCP remarque que lors de l'essai DESTINY-Breast03, les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 étaient admissibles et que ceux qui avaient reçu un traitement antérieur par un CAM ciblant HER2 étaient exclus.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant par le trastuzumab emtansine (Kadcyla) peuvent-ils recevoir le trastuzumab déruxtécane? 2. Les résultats de l'essai peuvent-ils être extrapolés aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG > 1? 	<p>Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, il n'y a actuellement aucune raison de penser que les patients qui ont reçu le trastuzumab emtansine en traitement adjuvant ou néoadjuvant ne peuvent pas recevoir le trastuzumab déruxtécane, puisque le rôle du trastuzumab dans le traitement de la maladie métastatique de ces patients est incertain en raison du manque de données probantes issues des essais cliniques. Lors de l'essai DESTINY-Breast03, un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur par le trastuzumab déruxtécane n'était autorisé que si la maladie n'avait pas progressé au cours des 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant. Cependant, aucun participant à l'essai n'avait reçu de CAM ciblant HER2 comme le trastuzumab emtansine en traitement néoadjuvant ou adjuvant.</p> <p>Selon les cliniciens experts, dans la pratique clinique, le trastuzumab déruxtécane serait administré à tous les patients ayant un bon indice fonctionnel, à la discrétion du médecin traitant. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que les résultats de l'essai DESTINY-Breast03 peuvent être extrapolés aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2.</p>

Question de mise en œuvre	Réponses des cliniciens experts
Algorithme de financement	
<p>Le GCP remarque que la place proposée pour l'administration du trastuzumab déruxtécán est celle actuellement occupée par le trastuzumab emtansine (Kadcyla).</p> <p>1. Le trastuzumab déruxtécán prendra-t-il potentiellement la place du trastuzumab emtansine ou les cliniciens seront-ils amenés à choisir entre l'un et l'autre de ces traitements?</p>	<p>Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion du présent examen estiment que d'après les résultats de l'essai DESTINY-Breast03, le trastuzumab déruxtécán prendrait probablement la place du trastuzumab emtansine comme traitement de deuxième intention de prédilection d'une maladie métastatique chez les patients n'ayant aucune contre-indication. Le CEEP reconnaît que certains patients pourraient opter pour un traitement par le trastuzumab emtansine en raison de son profil de toxicité. Il estime également que les patients devraient être en mesure de passer du trastuzumab déruxtécán au trastuzumab emtansine en cas d'apparition d'effets toxiques, en l'absence de signes de progression de la maladie.</p>
Prestation de soins	
<p>Le GCP remarque que les fioles de médicament doivent être réfrigérées et que le médicament doit être dilué uniquement dans des poches de solution aqueuse de dextrose à 5 % (et non dans une simple solution physiologique salée). Le médicament doit être administré uniquement au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse en polyoléfine ou en polybutadiène munie d'un filtre intégré à pores de 0,2 à 0,22 micron en polyéthersulfone ou en polysulfone.</p> <p>Après leur reconstitution, les fioles de trastuzumab déruxtécán doivent être utilisées immédiatement; par conséquent, il est peu probable que les fioles puissent être partagées. Comme les fioles ne sont offertes qu'en format de 100 mg et que la dose de trastuzumab déruxtécán est proportionnelle au poids du patient, on s'attend à ce qu'il y ait du gaspillage.</p>	<p>Le CEEP prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>
<p>Le GCP remarque que le trastuzumab déruxtécán comporte deux mises en garde importantes au sujet des pneumopathies interstitielles et de la toxicité embryofœtale.</p>	<p>Le CEEP prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>
<p>Le GCP remarque que le trastuzumab déruxtécán est un nouveau membre du groupe d'agents à base de trastuzumab qui ont une présentation et une consonance similaires. L'arrivée du trastuzumab emtansine (Kadcyla) sur le marché a été source d'importantes préoccupations, et les mêmes précautions visant à s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur de médication seront nécessaires lors de l'administration du trastuzumab déruxtécán. L'ISMP dispose d'un excellent tableau de stratégies à adopter dans le cas des médicaments à présentation ou consonance similaire. Le médicament présente une mise en garde importante sur les erreurs de médication.</p>	<p>Le CEEP prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>

Question de mise en œuvre	Réponses des cliniciens experts
Aspects systémique et économique	
<p>Le GCP remarque que le promoteur s'attend à ce que le trastuzumab déruxtécán capte la majorité des parts de marché actuelles du trastuzumab emtansine (Kadcyla). Le coût pancanadien du médicament sur trois ans est estimé à 232 millions de dollars. Le promoteur a également soumis un coût différentiel sur trois ans qui part de l'hypothèse que le trastuzumab déruxtécán remplacera le trastuzumab emtansine. Cela pourrait ne pas être le cas s'il existe un intérêt à administrer ces médicaments l'un après l'autre.</p>	<p>Le CEEP prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>
<p>Le GCP remarque que l'essai DESTINY-Breast03 est en cours et que les données de SG sont fragmentaires pour l'instant. Cela ajoute une incertitude considérable à l'impact budgétaire.</p>	<p>Le CEEP prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>

CAM = conjugué anticorps-médicament; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = groupe consultatif provincial; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; ISMP = Institute for Safe Medication Practices; SG = survie globale

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Le présent examen porte sur un ECR de phase III multicentrique mené en mode ouvert (DESTINY-Breast03; N = 524) visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab déruxtécán à celles du trastuzumab emtansine dans le traitement du CSm HER2+ chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de taxane et le trastuzumab. L'objectif principal de l'essai est de comparer les bénéfices en matière de SSP selon une évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu (ECII) d'un traitement du CSm HER2+ par le trastuzumab déruxtécán par rapport à ceux d'un traitement par le trastuzumab emtansine chez des patients ayant déjà reçu des traitements antérieurs; le principal objectif secondaire (analyse statistique hiérarchique) est de comparer les bénéfices des deux médicaments en matière de SG. Parmi les autres objectifs secondaires, on compte la comparaison de la SSP selon l'évaluation du chercheur, le taux de réponse objective (TRO) selon l'ECII et l'évaluation du chercheur et la durée de la réponse (DDR) selon l'ECII et l'évaluation du chercheur, tandis que les changements de la QVLS selon les patients sont évalués dans le cadre d'une analyse HEOR (économie de la santé et étude des résultats thérapeutiques, de l'anglais *Health Economics and Outcome Research*). Des adultes (de 18 ans ou plus) atteints d'un CSm HER2+ dont la maladie métastatique avait déjà été traitée par le trastuzumab et une chimiothérapie à base de taxane (ou avait progressé moins de 6 mois après un traitement néoadjuvant ou adjuvant comprenant le trastuzumab et un taxane) sont recrutés dans 169 établissements de 15 pays (dont un établissement et 2 patients au Canada). Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 sans insu dans deux groupes recevant soit le trastuzumab déruxtécán (5,4 mg/kg par perfusion intraveineuse tous les 21 jours), soit le trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse tous les 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Criteria for Evaluation of Solid Tumours*) modifiés ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

La répartition aléatoire est stratifiée selon le statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif), les antécédents de traitement par le pertuzumab (oui ou non) et les antécédents d'atteinte viscérale (oui ou non). Après l'abandon du traitement, la survie des patients est consignée tous les 3 mois jusqu'à leur décès.

Les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, des paramètres hématologiques normaux et un fonctionnement des organes adéquat; les patients ayant reçu précédemment un CAM ciblant HER2 sont exclus (sauf s'il s'agit d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant et que la maladie n'a pas progressé dans les 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant), de même que les patients présentant une compression médullaire ou des métastases au SNC évolutives sur le plan clinique et les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire grave. Les patients de l'essai ont en moyenne 54,4 ans, 60 % d'entre eux sont d'origine asiatique et seulement 2 patients sont des hommes. L'indice fonctionnel ECOG est de 0 chez environ 63 % des patients et de 1 chez environ 37 % d'entre eux. La moitié des patients, approximativement, sont atteints d'un cancer présentant des récepteurs hormonaux (parmi lesquels environ la moitié présente des récepteurs d'estrogènes et un tiers, des récepteurs de progestérone). Environ 73 % des patients présentent des métastases viscérales au départ et 70 % ont des antécédents de métastases viscérales, et environ 16 % des patients ont des métastases au SNC au départ et 22 %, des antécédents de métastases au SNC. Tous les patients ont reçu au moins un traitement à action générale du cancer du sein, le nombre moyen de traitements reçus étant de 3,3 (écart-type de 2,33 traitements). Environ 60 % des patients ont déjà reçu un traitement par le pertuzumab. Environ 72 % des patients ont reçu moins de trois traitements à action générale à l'exception des traitements hormonaux, tandis qu'environ 28 % en ont reçu trois ou plus. Environ 40 % des patients ont reçu un traitement de leur maladie métastatique, tandis qu'environ 60 % en ont reçu deux ou plus; remarque : les traitements à action générale de la maladie métastatique comprennent les traitements d'un cancer localement avancé ou métastatique et les soins palliatifs ainsi que les traitements néoadjuvants, adjuvants ou d'entretien, de même que les patients dont la maladie a progressé moins de 6 mois après la fin du traitement (12 mois pour le pertuzumab). Environ 87 % des patients ont déjà reçu un traitement à action générale visant à traiter une maladie métastatique.

Efficacité

Survie globale

Au moment de la date limite de collecte des données, soit le 21 mai 2021, 33 patients (soit 12,6 %) du groupe du trastuzumab déruxtécan et 53 patients (soit 20,2 %) du groupe du trastuzumab emtansine avaient connu un événement de SG. La SG médiane et son IC à 95 % n'ont pu être estimés dans aucun des deux groupes de traitement. En matière de SG, le RRI entre le trastuzumab déruxtécan et le trastuzumab emtansine est de 0,5546 (IC à 95 % de 0,3587 à 0,8576) à l'avantage du trastuzumab déruxtécan; cependant, au moment de l'analyse intermédiaire, la valeur de p calculée d'après 86 événements de SG selon un test de Mantel-Haenszel stratifié ne dépasse pas le seuil prédéfini ($p < 0,000265$).

Survie sans progression

Au moment de la date limite de collecte des données, soit le 21 mai 2021, 87 patients (soit 33,3 %) du groupe du trastuzumab déruxtécan et 158 patients (soit 60,1 %) du groupe du trastuzumab emtansine avaient connu un événement de SSP selon l'ECII. La SSP médiane selon l'ECII n'avait pas été atteinte dans le groupe du trastuzumab déruxtécan (limite inférieure de l'IC à 95 % de 18,5 mois), et elle était de 6,8 mois dans le groupe du trastuzumab emtansine (IC à 95 % de 5,6 à 8,2 mois; $p < 0,0001$). En matière de SSP selon l'ECII, le RRI

entre le trastuzumab déruxtécán et le trastuzumab emtansine est de 0,2840 (IC à 95 % de 0,2165 à 0,3727) à l'avantage du trastuzumab déruxtécán.

Au moment de la date limite de collecte des données, soit le 21 mai 2021, 78 patients (soit 29,9 %) du groupe du trastuzumab déruxtécán et 168 patients (soit 63,9 %) du groupe du trastuzumab emtansine avaient connu un évènement de SSP selon l'évaluation du chercheur. La SSP médiane selon l'évaluation du chercheur est de 25,1 mois (IC à 95 % de 22,1 mois à non estimable) dans le groupe du trastuzumab déruxtécán, et de 7,2 mois (IC à 95 % de 6,8 à 8,3 mois) dans le groupe du trastuzumab emtansine. En matière de SSP selon l'évaluation du chercheur, le RRI entre le trastuzumab déruxtécán et le trastuzumab emtansine est de 0,2649 (IC à 95 % de 0,2011 à 0,3489) à l'avantage du trastuzumab déruxtécán. Remarque : cette analyse ne fait pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité.

Qualité de vie liée à la santé

La variation, entre le début et la fin du traitement, du score au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30), du score au questionnaire EQ-5D-5L (5 dimensions, 5 niveaux) et du score au questionnaire sur la qualité de vie avec le cancer du sein 45 de l'EORTC (EORTC QLQ-BR45) ont fait l'objet d'une analyse en recherche et économie de la santé. L'interprétation des changements de QVLS signalés par les patients est limitée en raison du grand taux de données manquantes aux derniers points d'évaluation.

Taux de réponse objective

Le TRO selon l'ECII est de 79,7 % (IC à 95 % de 74,3 % à 84,4 %) dans le groupe du trastuzumab déruxtécán, et de 34,2 % (IC à 95 % de 28,5 % à 40,3 %) dans le groupe du trastuzumab emtansine. Le TRO selon l'évaluation du chercheur est de ■ % (IC à 95 % de ■ % à ■ %) dans le groupe du trastuzumab déruxtécán, et de ■ % (IC à 95 % de ■ % à ■ %) dans le groupe du trastuzumab emtansine. La variation du TRO selon l'ECII est de 45,5 % (IC à 95 % de 37,6 % à 53,4 %) à l'avantage du trastuzumab déruxtécán. Remarque : cette analyse ne fait pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité.

Durée de la réponse

Parmi les patients qui ont obtenu une réponse objective au traitement, la DDR médiane selon l'ECII n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement (trastuzumab déruxtécán : IC à 95 % de 20,3 mois à non estimable; trastuzumab emtansine : IC à 95 % de 12,6 mois à non estimable). Parmi les patients qui ont obtenu une réponse objective au traitement, la DDR médiane selon l'évaluation du chercheur n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement (trastuzumab déruxtécán : IC à 95 % de ■ mois à non estimable; trastuzumab emtansine : IC à 95 % de ■ mois à non estimable). Remarque : cette analyse ne fait pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité.

Effets néfastes (innocuité)

Presque tous les patients ayant reçu le trastuzumab déruxtécán (soit 99,6 %) et le trastuzumab emtansine (soit 95,4 %) ont présenté au moins un EI. Des EI graves se produisent à des fréquences globalement similaires entre le trastuzumab déruxtécán (soit 19,1 %) et le trastuzumab emtansine (soit 18,0 %). Le traitement a été abandonné à cause d'EI chez 13,6 % des patients du groupe du trastuzumab déruxtécán et 7,3 % des patients du

groupe du trastuzumab emtansine. Le traitement a été abandonné à cause d'EI chez 44,0 % des patients du groupe du trastuzumab déruxtécán et chez 23,4 % des patients du groupe du trastuzumab emtansine. Cinq patients (soit 1,9 %) de chacun des groupes de traitement ont présenté des EI ayant entraîné la mort. Les EI d'intérêt particulier selon le protocole de l'essai, soit la pneumopathie interstitielle, la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la dysfonction ventriculaire gauche, se produisent plus fréquemment chez les patients du groupe du trastuzumab déruxtécán (10,9 %, 2,3 % et 0,4 %, respectivement) que chez les patients du groupe du trastuzumab emtansine (1,9 %, 0,4 % et 0 %, respectivement).

Évaluation critique

La principale limite de l'essai DESTINY-Breast03 est le caractère fragmentaire des données de SG à la date limite de collecte des données du 21 mai 2021; seulement 86 évènements de SG avaient été observés à cette date et le seuil de signification statistique prédéfini pour l'analyse intermédiaire n'a pas été franchi. De plus, l'analyse de la SG ne tient pas compte des substitutions ou des changements de traitement, qui étaient déséquilibrés selon les groupes de traitement et pourraient avoir des répercussions importantes sur les résultats de l'essai. Ainsi, il n'a pas été possible de tirer de conclusions au sujet de l'effet relatif du trastuzumab déruxtécán et du trastuzumab emtansine sur la SG. Parmi les autres limites potentielles de l'essai, on compte son mode ouvert et les biais potentiels que la connaissance du traitement administré peut entraîner; même si la progression de la maladie était évaluée de façon objective selon la version 1.1 des critères RECIST modifiés, les patients abandonnaient le traitement qui leur avait été assigné quand le chercheur estimait que leur maladie avait progressé. La comparaison de l'évaluation de la réponse selon l'ECII et selon le chercheur porte à croire qu'un sous-groupe de patients pourrait avoir poursuivi le traitement par le trastuzumab déruxtécán après la progression de leur maladie selon l'ECII, et qu'un sous-groupe de patients pourrait avoir abandonné à mauvais escient le traitement par le trastuzumab emtansine à cause d'une mauvaise évaluation de progression de la maladie selon le chercheur; ce biais serait unidirectionnel et à l'avantage du trastuzumab déruxtécán, mais selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion du présent examen, il risquerait peu d'avoir des conséquences importantes sur l'analyse de la SSP. Le TRO, la DDR et la QVLS (selon leur évaluation lors d'une analyse en recherche et économie de la santé) ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique, et aucun ajustement de l'analyse statistique de ces résultats n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité.

Comme les patients présentant des métastases évolutives ou symptomatiques au SNC étaient exclus de l'essai DESTINY-Breast03, ce dernier ne fournit aucune donnée probante sur l'efficacité du trastuzumab déruxtécán chez ces patients. Seuls 6,5 % des patients de l'essai venaient d'Amérique du Nord, tandis que 59,9 % des patients étaient d'origine asiatique, ce qui ne reflète pas la population de patients atteints d'un CSm HER2+ au Canada. Aucun patient ayant préalablement déjà reçu un CAM ciblant HER2 n'étant inclus dans l'essai, l'effet de ces médicaments dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant sur la réponse aux traitements d'intentions ultérieures est incertain. Plusieurs des traitements ultérieurs administrés lors de l'essai après l'abandon du traitement à l'étude ne sont pas accessibles aux patients atteints d'un CSm HER2+ au Canada, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats de SG à la pratique clinique au Canada.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes aux fins du présent examen.

Autres données pertinentes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes pertinentes aux fins du présent examen.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant HER2 soit contre le cancer métastatique, soit en traitement néoadjuvant ou adjuvant, et ayant présenté une rechute de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants.
Traitements	T-DXd
Prix indiqué	La fiole de 100 mg de T-DXd : 2 440,00 \$
Cout du traitement	Au prix soumis par le promoteur, soit 2 440,00 \$ la fiole de 100 mg, le cout d'un cycle de 21 jours de traitement par le T-DXd serait de 9 017 \$ (calculé pour une dose de 336,96 mg), ce qui correspond à 153 289 \$ par an si le patient poursuit le traitement une année complète.
Compareurs	T-DM1
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principale source de donnée	ECR de phase III multicentrique DESTINY-Breast03 mené en mode ouvert contre un traitement actif (T-DXd contre T-DM1)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Les données de SG de l'essai DESTINY-Breast03 sont fragmentaires tant pour le groupe du T-DXd que pour celui du T-DM1 à la date limite de collecte des données (le 21 mai 2021). Par conséquent, il n'a été possible de tirer aucune conclusion sur les différences de SG entre ces deux traitements. Le promoteur a utilisé les données de SG de l'essai EMILIA pour effectuer des extrapolations de la SG à long terme avec un traitement par le T-DM1 au-delà de la période de l'essai DESTINY-Breast03. Il a également déduit un RRI pour la SG à partir des données fragmentaires de l'essai DESTINY-Breast03, et a ensuite appliqué ce RRI à la courbe du T-DM1 pour générer les estimations de SG pour le T-DXd. D'après les commentaires des cliniciens experts, les résultats de l'essai EMILIA ne peuvent pas être appliqués à la population de l'essai DESTINY-Breast03 en raison de différences de traitements antérieurs. Dans son approche, le promoteur surestime le bénéfice de SG du T-DXd à 25 ans, selon les cliniciens experts consultés à l'occasion du présent examen.

Aspect	Description
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur surestime la durée de l'effet du traitement par le T-DXd (jusqu'à 110 mois), puisqu'on ne s'attend pas à ce que les bénéficiaires du traitement se maintiennent après la progression de la maladie, selon les cliniciens experts consultés à l'occasion du présent examen. Le coefficient d'utilité lié à la SSP issu de l'essai est plus élevé que la valeur normale chez la population canadienne; il semble donc surestimé. Le promoteur sous-estime la proportion de patients du groupe du T-DXd qui recevraient des traitements ultérieurs. Les estimations du promoteur se fondent sur les résultats de l'essai DESTINY-Breast03, dont la durée médiane de suivi est d'environ 16 mois. Les cliniciens experts jugent qu'il est inapproprié d'extrapoler des données obtenues sur une si courte durée à un horizon de 25 ans. De plus, les parts de marché des traitements ultérieurs soumises par le promoteur ne correspondent pas aux traitements accessibles à la population canadienne en pratique clinique. Le modèle soumis manque de transparence et de souplesse : il est notamment impossible d'effectuer une analyse probabiliste à partir des autres distributions préprogrammées dans le modèle. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier ces limites et avertit que les résultats issus du modèle économique soumis n'ont pas pu être entièrement validés.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS a effectué des réanalyses afin de pallier autant que possible les limites liées à l'extrapolation inappropriée des données de SG de l'essai EMILIA pour étayer la survie à long terme avec le T-DM1; la surestimation de la SG avec le T-DXd d'après le choix de distribution effectué par le promoteur; la surestimation des valeurs d'utilité en matière d'états de santé pour entrer dans la catégorie « sans progression »; l'utilisation inappropriée de la proportion de patients recevant des traitements ultérieurs; l'utilisation inappropriée des parts de marché des traitements ultérieurs; et l'utilisation de l'intensité relative des doses. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'utilisation du T-DXd dans l'indication autorisée par Santé Canada est associée à un RCED de 274 875 \$ l'AVAQ par rapport au T-DM1 (coûts différentiels de 217 830 \$; gain d'AVAQ de 0,79). Pour que le T-DXd soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au T-DM1, son prix devrait être réduit de 61 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECR = essai clinique randomisé; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab déruxtécan

Impact budgétaire

Voici d'importantes limites relevées par l'ACMTS : la proportion de patients ayant déjà reçu un traitement ciblant HER2 et la proportion de patients ayant déjà reçu un traitement de deuxième intention sont sous-estimées, et les parts de marché des traitements ultérieurs ne correspondent pas à la pratique clinique au Canada et ne sont pas adéquatement intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a augmenté la proportion de patients ayant reçu un traitement ciblant HER2, augmenté la proportion de patients ayant reçu un traitement de deuxième intention et modifié les parts de marché des traitements ultérieurs afin de refléter les traitements de référence au Canada.

D'après le scénario de référence utilisé par l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement du trastuzumab déruxtécan dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résecable ou métastatique chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant HER2 soit contre le cancer métastatique, soit en traitement néoadjuvant ou adjuvant, et ayant présenté une rechute de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les six mois suivants serait de 32 640 740 \$ la première année, de 69 651 619 \$ la deuxième année et de 78 936 706 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de

181 229 065 \$. Si le trastuzumab déruxtécan prend la place du trastuzumab emtansine dans le traitement du cancer du sein HER2+ ou si le trastuzumab emtansine est encore utilisé comme traitement ultérieur (c'est-à-dire que les deux traitements seraient utilisés l'un après l'autre), alors l'estimation de l'impact budgétaire varierait en conséquence selon les résultats des analyses du scénario de l'ACMTS.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood

Date de la réunion : Le 9 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.