



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Trastuzumab déruxtécan (Enhertu)

Indication : Dans le traitement du cancer du sein surexprimant faiblement HER2 (HER2-faible; score par immunohistochimie [IHC] de 1+ ou de 2+/résultat négatif par hybridation in situ [ISH-]) non résécable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins une chimiothérapie en contexte de maladie métastatique ou ayant connu une rechute au cours d'une chimiothérapie adjuvante ou dans les six mois suivants. Les personnes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux doivent avoir reçu au moins une endocrinothérapie et ne plus y être jugées admissibles.

Promoteur : AstraZeneca Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Enhertu?

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

Quels sont les patients admissibles?

Enhertu ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de cancer du sein HER2-faible non résécable (qui ne peut être retiré par chirurgie) ou métastatique (qui s'est propagé à d'autres parties du corps) ayant déjà reçu une chimiothérapie en contexte métastatique, ou dont le cancer est revenu après une intervention chirurgicale dans les six mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Si le cancer est porteur de récepteurs hormonaux, la personne devrait avoir reçu au moins une endocrinothérapie et ne pas être considérée comme admissible à un autre traitement de ce type. Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste). Si le cancer s'est propagé au cerveau ou à la moelle spinale, s'il y a compression médullaire symptomatique, ou s'il y a présence d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonite, la personne ne doit pas être admissible au remboursement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Enhertu ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expérimenté possédant une expertise du traitement du cancer du sein avancé dans des centres, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux, et si son coût est réduit. Les personnes dont la maladie progresse pendant le traitement ou qui ne tolèrent pas le médicament cessent d'être admissibles au remboursement.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique démontrent qu'Enhertu retarde la progression de la maladie et prolonge la vie par rapport à la chimiothérapie au choix du médecin chez les personnes atteintes d'un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique.
- Enhertu répond aux besoins des patients d'accéder à de nouveaux traitements du cancer du sein surexprimant HER2 non résécable ou



Résumé

métastatique s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables et parvenant à retarder la progression de la maladie et à prolonger la vie.

- 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 211 millions de dollars sur les trois prochaines années. L'ampleur de cet impact budgétaire pourrait rendre l'adoption difficile.

Autres renseignements

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

Le cancer du sein HER2-faible est une tumeur contenant une petite quantité de protéines HER2. Parmi les symptômes de cette maladie, on compte la douleur, la fatigue, les difficultés cognitives et l'insomnie; la plupart des personnes atteintes décèdent dans les 5 ans suivant leur diagnostic.

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein HER2-faible

Par le passé, les personnes atteintes d'un cancer du sein HER2-faible n'avaient pas accès aux traitements ciblant la protéine HER2 et étaient traitées par chimiothérapie. Il existe un besoin d'options de traitement supplémentaires qui pourraient plus efficacement retarder la progression de la maladie et prolonger la vie.

Combien coûte Enhertu?

Le traitement par Enhertu devrait coûter environ 9 574 \$ par cycle de 21 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du trastuzumab déruxtécán dans le traitement du cancer du sein surexprimant faiblement HER (HER2-faible; score par immunohistochimie [IHC] de 1+ ou de 2+/résultat négatif par hybridation in situ [ISH-]) non résecable ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins une chimiothérapie en contexte de maladie métastatique ou ayant connu une rechute de la maladie au cours d'un traitement adjuvant ou dans les six mois suivants. Les personnes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH) devraient avoir reçu au moins une endocrinothérapie et ne plus y être jugées admissibles. Cette recommandation est soumise aux conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, mené en mode ouvert (DESTINY-Breast04; N = 557) démontrent que le traitement par le trastuzumab déruxtécán entraîne une amélioration de la survie chez des adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins une chimiothérapie antérieure en contexte de maladie métastatique ou ayant connu une récurrence de la maladie pendant une chimiothérapie adjuvante ou dans les six mois suivants. Les personnes participant à l'essai DESTINY-Breast04 atteintes d'un cancer du sein exprimant des RH avaient reçu au moins une endocrinothérapie et n'y étaient plus admissibles. L'essai montre que, comparativement au traitement au choix du médecin (TCM), le traitement par trastuzumab déruxtécán est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) (SG médiane de l'ensemble d'analyse intégral [EAI] = 23,4 mois; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 20,0 à 24,8, comparativement à 16,8 mois; IC à 95 % de 14,5 à 20,0; P = 0,0010) et de la survie sans progression (SSP) (SSP médiane de l'EIA = 9,9 mois; IC à 95 % de 9,0 à 11,3, comparativement à 5,1 mois; IC à 95 % de 4,2 à 6,8; P < 0,0001). Le taux de réponse objective (TRO) est plus élevé chez les patients recevant le trastuzumab déruxtécán (52,3 %) que chez ceux recevant le TCM (16,3 %), et 3,5 % des réponses dans le groupe recevant le trastuzumab déruxtécán sont des réponses complètes comparativement à 1,1 % dans le groupe recevant le TCM, une observation digne de mention chez une population où les réponses complètes sont rares. Le trastuzumab déruxtécán est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients soulignent un besoin de nouveaux traitements ciblant le cancer du sein HER2-faible qui maîtrisent la progression de la maladie (c'est-à-dire qui prolongent la vie) et atténuent les symptômes liés au cancer (c'est-à-dire qui améliorent la qualité de vie). Le Comité conclut que le trastuzumab déruxtécán répond aux besoins en ce qui concerne la progression de la maladie et la prolongation de la vie, car il présente une SG et une SSP améliorées et s'accompagne d'un profil de toxicité maîtrisable chez la population à l'étude. Les résultats sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont exploratoires et par conséquent incertains en raison de l'absence de tests statistiques prédéfinis et du risque de biais associé au devis ouvert de l'essai.

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 303 924 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au TCM. À ce RCED, le trastuzumab déruxtécan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez la population indiquée. 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		
1. La personne est adulte et atteinte de cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique et présente toutes les caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. avoir déjà reçu au moins une chimiothérapie en contexte de maladie métastatique ou avoir connu une rechute au cours d'une chimiothérapie adjuvante ou dans les six mois suivants; 1.2. si la tumeur est porteuse de RH, avoir déjà reçu au moins une hormonothérapie et ne plus être admissible à ce type de traitement; 1.3. présenter un bon indice fonctionnel. 	<p>Selon les données probantes issues de l'essai DESTINY-Breast04, le trastuzumab déruxtécan entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et de la SG chez les personnes présentant les caractéristiques décrites dans cette condition.</p> <p>Au cours 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-Breast04, les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	<p>Pour permettre de bien distinguer les cas IHC 0 et IHC 1+, les centres de dépistage canadiens devront mettre en œuvre une éducation et une formation adéquates pour s'assurer que les personnes ayant un cancer HER2-faible sont correctement détectées.</p> <p>D'après les cliniciens experts, certaines personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
2. Les personnes ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. compression symptomatique de la moelle spinale; 2.2. métastases actives au SNC; 2.3. pneumopathie interstitielle ou pneumonite actuelle. 	<p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes appuyant le bénéfice du trastuzumab déruxtécan chez les personnes présentant une compression symptomatique de la moelle spinale, des métastases actives du SNC, ou une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite actuelle, car ces personnes étaient exclues de l'étude DESTINY-Breast04.</p>	—
Arrêt du traitement		
3. Le traitement par le trastuzumab déruxtécan est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. progression de la maladie selon la version 1.1 des critères RECIST modifiés; <ol style="list-style-type: none"> 3.1.1. l'évaluation de la progression de la maladie repose 	<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>Lors de l'essai DESTINY-Breast04, la réponse tumorale est évaluée toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie puis tous les 3 mois.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
sur les examens radiographiques et cliniques effectués tous les 2 ou 3 mois, à la discrétion du médecin; 3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.	Dans l'essai DESTINY-Breast04, les patients sont surveillés toutes les 6 semaines par TDM pour détecter une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite.	
Prescription		
4. 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.	—
5. Le trastuzumab déruxtécán n'est pas utilisé de pair avec d'autres anticancéreux.	Lors de l'essai DESTINY-Breast04, le trastuzumab déruxtécán est 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		
6. Une baisse de prix.	Le RCED du trastuzumab déruxtécán est de 303 924 \$ l'AVAQ gagnée lorsqu'on le compare au TCM. Une réduction de prix d'au moins 75 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. 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 première, la deuxième et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = European Cooperative Oncology Group; IHC = immunohistochimie; ISH = hybridation *in situ*; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RH = récepteurs hormonaux; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le trastuzumab déruxtécán répond au besoin d'un traitement ciblé chez les personnes atteintes d'un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Par le passé, les personnes de cette population étaient considérées comme HER2- et recevaient une monochimiothérapie. Le CEEP discute de l'impact que le trastuzumab déruxtécán aura sur le paradigme de traitement actuel comme il constitue une option de traitement supplémentaire.

- Le Comité se penche sur l'analyse intermédiaire de la SG effectuée dans l'essai DESTINY-Breast04. Les résultats semblent indiquer que le trastuzumab déruxtécán serait supérieur au TCM. On note qu'en raison de la nature des analyses intermédiaires, les résultats pourraient être surestimés; or, le CEEP reste tout de même convaincu du bénéfice global du trastuzumab déruxtécán observé dans l'essai DESTINY-Breast04.
- Les cliniciens experts et le pathologiste du sein consultés par l'ACMTS font remarquer qu'il existe une infrastructure de dépistage du statut HER2 des tumeurs au Canada. Étant donné que HER2-faible est une nouvelle classification, les cliniciens experts avancent qu'il pourrait y avoir une discordance entre les observateurs et un manque de reproductibilité lorsque vient le temps de départager entre IHC 0 et IHC 1+ pour déterminer le statut de HER2, étant donné que l'interprétation de ces deux catégories était moins rigoureuse par le passé. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que si les pathologistes et les oncologues au Canada sont bien informés et reçoivent une formation adéquate, ils seront en mesure repérer correctement les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-faible. Selon le pathologiste, il pourrait être nécessaire de relire des échantillons d'archives datant d'avant 2022 pour différencier IHC 0 de IHC 1+. Le pathologiste mentionne également qu'il se peut que les résultats soient différents selon qu'on utilise la trousse de test VENTANA ou la trousse Dako.
- L'indication de Santé Canada inclut les personnes dont la tumeur n'exprime pas de RH; or, l'échantillon représentant ce sous-groupe est de petite taille et ce sous-groupe ne fait pas partie du plan d'analyse hiérarchique statistique. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS mentionnent que le trastuzumab déruxtécán devrait avoir un bénéfice semblable que la tumeur présente ou non des RH, étant donné que les données sont cohérentes, et que le trastuzumab déruxtécán ne cible pas ces récepteurs.
- Le Comité aborde la pertinence du sacituzumab govitécan à titre de comparateur chez les patients ayant une tumeur HER2-faible non porteuse de RH, comme ce médicament est utilisé contre le cancer du sein triple négatif. On juge qu'une métaanalyse en réseau comparant le trastuzumab déruxtécán au sacituzumab govitécan ne serait pas réalisable et, bien qu'une comparaison indirecte ajustée par appariement pourrait être réalisable, les résultats seraient très incertains en raison des différences entre les essais quant aux caractéristiques des patients et de la petite taille des échantillons.
- Les observations des patients mettent en évidence la nécessité d'options de traitement qui améliorent la QVLS. Le trastuzumab déruxtécán peut entraîner des effets toxiques, notamment une pneumopathie interstitielle; il est donc important de réaliser des examens d'imagerie réguliers afin de détecter et de prendre en charge ces effets rapidement.
- Le CEEP se penche sur l'admissibilité des personnes dont le cancer exprime des RH, mais qui sont fonctionnellement RH-négatives. Chez cette population, on traite généralement le cancer comme s'il n'exprimait pas de RH, et les patients pourraient ne pas recevoir l'endocrinothérapie nécessaire avant l'instauration du traitement par trastuzumab déruxtécán. Par conséquent, le Comité convient qu'il faudra déterminer la séquence des traitements et obtenir un consensus national pour la définition et la prise en charge de ces patients.



Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

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 10 mai 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 à des fins non commerciales est autorisée 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.