

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Sacituzumab govitécan (Trodelvy)

Indication : Dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique.

Promoteur : Gilead Sciences 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 du 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 Trodelvy?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Trodelvy dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Trodelvy ne doit être remboursé que dans le traitement du cancer du sein triple négatif qui s'est propagé à d'autres parties du corps ou ne peut être retiré par intervention chirurgicale, chez les personnes ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique, et qui présentent un bon indice fonctionnel.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Trodelvy ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expérimenté dans le traitement du cancer. Le prix de Trodelvy doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

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

Les données probantes d'un essai clinique montrent que Trodelvy est supérieur au traitement au choix du médecin (TCM; c.-à-d. l'éribuline, la capécitabine, la gemcitabine ou la vinorelbine), en ce sens qu'il retarde la propagation du cancer du sein triple négatif (CSTN) et permet de prolonger la vie des personnes atteintes.

D'après les prix courants accessibles au public, Trodelvy n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada, comparativement au TCM. Selon les données économiques probantes, le prix de Trodelvy doit être réduit d'au moins 87 % afin que le médicament soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.

Selon les prix courants accessibles au public, Trodelvy devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics au moins 72 000 000 \$ sur 3 ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein triple négatif?

Le cancer du sein peut être classé selon les protéines (récepteurs) exprimées par les cellules cancéreuses. Certains cancers du sein n'ont pas de récepteurs hormonaux de l'estrogène ou de la progestérone et ont peu de récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). C'est ce qu'on appelle un cancer du sein triple négatif, lequel est considéré comme non résecable localement avancé ou métastatique lorsque le cancer se propage à d'autres parties du corps et ne peut être retiré au moyen d'une chirurgie.

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein triple négatif

Il n'y a pas de traitement efficace disponible pour le cancer du sein triple négatif. De nombreuses personnes ne répondent pas aux options thérapeutiques offertes. Même en présence d'une réponse, le cancer peut toujours réapparaître et se propager aux seins ou à d'autres parties du corps.

Combien coûte Trodelvy?

Le traitement par Trodelvy devrait coûter environ 12 478 \$ par patient, par cycle.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de rembourser le sacituzumab govitécan dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Une étude multicentrique de phase III, randomisée et en mode ouvert (ASCENT) montre que le traitement par le sacituzumab govitécan procure un bénéfice de survie additionnel aux personnes atteintes d'un CSTN non résecable localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique (N = 529). L'étude ASCENT montre que, comparativement à la chimiothérapie (TCM, c.-à-d. l'éribuline, la capécitabine, la gemcitabine ou la vinorelbine), le sacituzumab govitécan est associé à des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la survie sans progression (SSP) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,409; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,323 à 0,519; P < 0,0001 dans la population sans métastases au cerveau [MC] et RRI = 0,433; IC de 0,347 à 0,541; P < 0,0001 dans la population en intention de traiter [IDT]) et de la survie globale (SG) (RRI = 0,476; IC à 95 % de 0,383 à 0,592; P < 0,0001 dans la population sans MC et RRI = 0,508; IC à 95 % de 0,414 à 0,624; P < 0,0001 dans la population en IDT). Bien que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soit un critère d'évaluation exploratoire dans l'étude ASCENT, les résultats laissent croire que la QVLS est maintenue pendant le traitement par le sacituzumab govitécan. Le sacituzumab govitécan est associé à un profil d'effets toxiques maîtrisables.

Les personnes atteintes de ce cancer expriment le besoin d'avoir un traitement qui maîtrise la progression de la maladie, prévient la rechute, prolonge la survie, maintient la QVLS, réduit la gravité des symptômes de la maladie et dont le profil d'effets secondaires est maîtrisable. À la lumière de la totalité des données probantes, le CEEP conclut que le sacituzumab govitécan répond à ces besoins puisqu'il améliore la SSP et la SG, maintient la qualité de vie et a un profil d'effets secondaires maîtrisables.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le sacituzumab govitécan et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du sacituzumab govitécan est de 375 333 \$ l'AVAQ comparativement au TCM. À ce RCED, le sacituzumab govitécan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement du CSTN localement avancé ou métastatique réfractaire au traitement ou chez l'adulte ayant subi une rechute après avoir reçu au moins 2 autres traitements. Une réduction du prix de ce traitement d'au moins 87 % est nécessaire pour qu'il soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le traitement par le sacituzumab govitécan est amorcé seulement chez l'adulte atteint d'un CSTN non résécable localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique (y compris une taxane, sans égard au stade de la maladie).	<p>Dans le cadre de l'examen, aucune donnée probante ne montre de bénéfice clinique du sacituzumab govitécan chez les personnes n'ayant jamais été exposées à une taxane.</p> <p>Dans l'étude ASCENT, les personnes doivent déjà avoir reçu une taxane, sans égard au stade de la maladie (en traitement adjuvant ou néoadjuvant, ou pour traiter le cancer avancé).</p>
2. L'indice fonctionnel du patient est bon.	Les personnes admises à l'étude ASCENT ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les cliniciens pourraient envisager d'utiliser le sacituzumab govitécan chez les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur, à leur discrétion.
3. le patient présente toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 3.1. numération globulaire et fonctionnement des organes adéquats; 3.2. métastases au cerveau stables ou inexistantes; 3.3. pas de maladie de Gilbert. 	<p>Dans le cadre de l'examen, aucune donnée probante ne montre de bénéfice clinique du sacituzumab govitécan chez les personnes ayant des données hématologiques anormales et un dysfonctionnement des organes, des métastases au cerveau qui ne sont pas considérées comme stables, une affection du SNC au départ, et une maladie de Gilbert.</p> <p>L'étude ASCENT admet les personnes ayant des données hématologiques et un fonctionnement des organes adéquats, les personnes sans métastases au cerveau au départ ainsi que les personnes ayant une affection du SNC stable depuis au moins quatre semaines au début de l'étude.</p> <p>L'étude ASCENT exclut les personnes atteintes de la maladie de Gilbert.</p>
Renouveau	
4. L'évaluation pour le renouvellement du sacituzumab govitécan est fondée sur les évaluations clinique et radiographique effectuées toutes les 6 à 9 semaines pendant les 9 premiers mois du traitement.	Dans l'étude ASCENT, la réponse tumorale est évaluée par TDM ou IRM toutes les 6 semaines pendant 36 semaines, puis toutes les 9 semaines par la suite jusqu'à la progression de la maladie nécessitant l'arrêt du traitement.
Cessation	
5. Le traitement par le sacituzumab govitécan est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : <ul style="list-style-type: none"> 5.1. progression de la maladie confirmée à l'examen radiographique; 5.2. effets toxiques inacceptables attribués au sacituzumab govitécan; 5.3. détérioration clinique. 	<p>Dans l'étude ASCENT, l'analyse primaire de la SSP conclut à une progression clinique lorsqu'il y a une progression confirmée à l'examen radiographique.</p> <p>Les personnes qui ne sont pas en mesure de terminer le traitement par le sacituzumab govitécan en raison des effets toxiques inacceptables ne pourraient probablement pas recevoir d'autres traitements par ce médicament.</p> <p>Les personnes présentant une détérioration des symptômes indiquant un échec du traitement en l'absence de bénéfice clinique, et les personnes présentant une variation importante à l'indice fonctionnel et à la qualité de vie ne seraient probablement pas en mesure de recevoir d'autres traitements par le sacituzumab govitécan.</p>

Condition de remboursement	Justification
Prescription	
6. Le sacituzumab govitécan est seulement prescrit par des cliniciens ayant une expertise et de l'expérience dans le traitement du cancer du sein, dans des centres où est autorisée l'administration du sacituzumab govitécan.	Cela vise à s'assurer que le sacituzumab govitécan n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.
Prix	
7. Une réduction du prix.	Le RCED du sacituzumab govitécan est de 375 333 \$ l'AVAQ comparativement au TCM (un ensemble pondéré comprenant l'éribuline, la capécitabine, la gemcitabine et la vinorelbine). Une réduction du prix de ce traitement de 87 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au TCM.
Faisabilité de l'adoption	
8. La faisabilité de l'adoption du sacituzumab govitécan est examinée.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à 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 des nouvelles analyses de l'ACMTS.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CSTN = cancer du sein triple négatif; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRM = imagerie par résonance magnétique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TCM = traitement au choix du médecin; TDM = tomodensitométrie.

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	Les personnes n'ayant pas été exposées à une taxane en raison de contraindications ne sont pas admissibles à l'étude ASCENT. Comme les personnes intolérantes à une taxane y ont été exposées, elles répondent aux critères d'inclusion de l'étude ASCENT. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il serait raisonnable d'offrir le sacituzumab govitécan aux personnes qui n'ont jamais reçu de taxanes en raison de contraindications ou aux personnes intolérantes aux taxanes.
3.3	Bien que l'étude ASCENT exclut les personnes atteintes de la maladie de Gilbert, conformément à la monographie approuvée par Santé Canada, cette maladie n'est pas une contraindication absolue au sacituzumab govitécan. Plutôt, on émet une mise en garde quant à l'utilisation du sacituzumab govitécan chez les personnes porteuses du polymorphisme UGT1A1. Par conséquent, il serait raisonnable d'offrir une dose réduite du sacituzumab govitécan aux personnes ayant un taux accru de bilirubine en raison de la maladie de Gilbert. La réduction de la dose précise chez cette population n'est pas connue.

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
4	La fréquence de l'évaluation de la réponse au traitement est plus élevée dans l'étude ASCENT que dans les normes cliniques actuelles. Les cliniciens experts indiquent que la réponse au traitement devrait être évaluée lors de chaque visite de suivi et qu'une série d'examens d'imagerie devrait habituellement être effectuée à intervalle de 8 à 12 semaines; l'évaluation des effets toxiques et de l'innocuité devrait être effectuée plus souvent au début du traitement (toutes les 2 à 4 semaines) ou au besoin. L'évaluation en vue du renouvellement du sacituzumab govitécan devrait concorder avec les normes cliniques actuelles.

Points de discussion

- Le CEEP reconnaît le besoin thérapeutique non comblé des personnes atteintes d'un CSTN localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements à action générale, dont au moins un traitement du cancer métastatique, puisqu'il n'y a pas d'autres options cliniquement efficaces. Les cliniciens experts notent que les traitements de référence actuels ne sont pas efficaces chez les personnes atteintes d'un CSTN réfractaire ou récidivant.
- L'indication approuvée par Santé Canada pour le sacituzumab govitécan ne stipule pas d'exposition antérieure à une taxane, alors que dans l'étude ASCENT, un traitement antérieur par une taxane, sans égard au stade de la maladie, est un critère d'admissibilité. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel chez la majorité des personnes ayant déjà reçu au moins deux traitements à action générale pour le CSTN localement avancé ou métastatique, au moins un traitement à action général du cancer métastatique serait une taxane. Les personnes d'un petit sous-ensemble n'ont jamais été exposées aux taxanes en raison de contre-indications et il serait donc raisonnable de leur offrir le sacituzumab govitécan.
- Le CEEP discute de la pénétration du sacituzumab govitécan dans le système nerveux central (SNC) et de l'efficacité clinique du médicament chez les personnes ayant des métastases au cerveau. Étant donné que la population de l'étude ASCENT inclut des personnes ayant des métastases au SNC stables et exclut celles ayant des métastases au SNC qui ne sont pas considérées comme stables au début de l'étude, le CEEP convient que le sacituzumab govitécan devrait être offert aux personnes ayant des métastases au cerveau stables et aux personnes sans métastases au cerveau.
- Les réactions médicamenteuses indésirables notables associées au sacituzumab govitécan incluent la diarrhée et la neutropénie. Le CEEP reconnaît que malgré les taux élevés de diarrhée de grade 3, cet effet indésirable concorde avec ceux des traitements du CSTN localement avancé ou métastatique actuellement disponibles. Dans l'ensemble, à l'instar des avis cliniciens experts et des données probantes provenant des groupes de défense des intérêts patients, le CEEP convient que les effets indésirables associés au sacituzumab govitécan sont importants, mais maîtrisables.
- L'administration du sacituzumab govitécan en concomitance avec des inhibiteurs d'UGT1A1 et des inducteurs d'UGT1A1 doit se faire avec prudence étant donné que la monographie approuvée par Santé Canada émet une mise en garde quant à l'administration des inhibiteurs d'UGT1A1 avec le sacituzumab govitécan en raison du risque théorique d'exposition accrue au SN-38; et à l'administration d'inducteurs d'UGT1A1 en raison du risque théorique d'exposition réduite au SN-38.

- Dans l'étude ASCENT, le G-CSF est administré en prophylaxie primaire et secondaire de la neutropénie; un nombre élevé de personnes du groupe du sacituzumab govitécan reçoivent le G-CSF. Le CEEP discute de la disponibilité du G-CSF au Canada et note que l'accès public varie selon les provinces et territoires. Les cliniciens experts soulignent que l'accès au G-CSF est limité au Canada dans le cas du cancer métastatique, et que dans la pratique clinique habituelle, on procéderait à une réduction de la dose et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement chez les personnes présentant une neutropénie fébrile ou une neutropénie grave ou persistante. Par conséquent, le CEEP conclut que dans les provinces ou territoires où l'accès au G-CSF est limité, les intensités relatives de la dose du sacituzumab govitécan et du TCM dans l'étude ASCENT ne concordent pas nécessairement avec la pratique clinique. D'ailleurs, on ne sait pas avec certitude quelles sont les répercussions de l'intensité de la dose sur l'efficacité clinique.
- L'impact budgétaire du remboursement du sacituzumab govitécan risque d'être plus grand que celui estimé par l'ACMTS, étant donné que les coûts associés au temps d'occupation du fauteuil, aux ressources de pharmacie et de soins infirmiers, et l'utilisation concomitante potentielle du G-CSF ne sont pas pris en compte dans les réanalyses de l'ACMTS. De plus, le nombre de personnes recevant le sacituzumab govitécan pourrait être plus élevé au départ que les estimations des analyses.

Contexte

Le sacituzumab govitécan est approuvé par Santé Canada dans le traitement du CSTN non résecable localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements, dont au moins un traitement du cancer métastatique. Le sacituzumab govitécan est un conjugué médicament-anticorps dirigé contre l'antigène-2 de surface des cellules trophoblastiques (Trop-2), une protéine transmembranaire impliquée dans la transduction des signaux calciques qui est surexprimée dans de nombreux cancers épithéliaux, dont le CSTN. Le sacituzumab govitécan est administré à une dose de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'une étude multicentrique de phase III, randomisée et en mode ouvert (ASCENT) menée auprès d'adultes atteints d'un CSTN localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à action générale (dont une taxane en traitement adjuvant ou néoadjuvant, ou pour le cancer avancé);
- 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 avis de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein;

- les observations présentées par trois groupes de cliniciens, dont le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein (Action Cancer Ontario) de Santé Ontario (SO-ACO) (3 oncologues médicaux et 1 pharmacien), le groupe d'oncologie médicale du sein au Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa (4 oncologues médicaux), et le comité consultatif scientifique de RBC (6 oncologues médicaux de différentes régions du Canada);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont fourni des commentaires aux fins de cet examen, RBC et le RCCS. RBC a effectué un sondage en ligne auprès de patients en juin et juillet 2021; parmi les 30 répondants atteints d'un CSTN métastatique (22 des États-Unis et 6 du Canada), 4 personnes ayant une expérience directe du sacituzumab govitécan ont participé à une entrevue téléphonique. Le RCCS a envoyé des sondages en ligne en 2012 et 2017 aux personnes vivant avec le cancer du sein inscrites dans la base de données des membres du RCCS et d'autres organismes de patients; parmi les 157 répondants, les données de 14 personnes atteintes d'un CSTN métastatique sont représentées dans les commentaires, et 1 personne du Canada ayant une expérience directe du sacituzumab govitécan a participé à une entrevue téléphonique.

Les patients soulignent les conséquences négatives du CSTN métastatique, comme la propagation aux os, au foie, aux poumons et au cerveau. Les symptômes fréquents sont la douleur, la fatigue et l'insomnie, et ces derniers imposent un fardeau financier et des limites importantes quant à la capacité des personnes à travailler, à assumer leurs responsabilités à l'égard de leur famille, à pratiquer des activités physiques et à passer du temps avec leurs proches. Les patients soulignent le peu d'options de traitements du CSTN métastatique et leurs expériences de traitements antérieurs (chimiothérapie et immunothérapie), dont leur efficacité limitée pour retarder la progression, maîtriser les symptômes et maintenir la QVLS, ainsi que leurs effets secondaires (p. ex., nausée ou vomissement, fatigue, syndrome main-pied). Vingt patients de RBC et un patient du RCCS ont une expérience directe du sacituzumab govitécan. Ils sont d'avis que le médicament est efficace pour maîtriser la maladie, prolonger la survie, maintenir la QVLS et réduire les symptômes du CSTN métastatique (p. ex., crise épileptique jacksonienne, douleur osseuse, neuropathie) et notent que les effets secondaires (p. ex., fatigue, alopecie, diarrhée, neutropénie) sont maîtrisables. Toutefois, ils n'ont pas tous accès au médicament actuellement.

Les patients atteints d'un CSTN métastatique ont un besoin important non comblé de traitement qui maîtrise la progression de la maladie, prévient la rechute et prolonge la survie. Le maintien de la QVLS, la réduction de la gravité des symptômes de la maladie et un profil d'effets secondaires maîtrisables font également partie des besoins ciblés.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts ayant de l'expertise dans le diagnostic et la prise en charge du CSTN métastatique soulignent les piètres résultats chez les personnes atteintes d'un CSTN métastatique et le peu d'options de traitements efficaces en IDT subséquente (chimiothérapie à médicament unique, ordre d'administration optimal non déterminé). Le taux de réponse objective (TRO) établi selon l'imagerie tumorale objective est faible pour les traitements administrés ultérieurement aux anthracyclines et aux taxanes, car de nombreuses personnes deviennent réfractaires au traitement et de nombreux traitements sont mal tolérés. Les principaux objectifs du traitement sont de prolonger la survie et de retarder la progression, tout en présentant des effets toxiques limités et en maintenant ou améliorant la QVLS. Le sacituzumab govitécan serait administré en traitement d'intention ultérieure après au moins deux schémas de traitement précédents de chimiothérapie (au moins une taxane en traitement adjuvant ou néoadjuvant ou pour le cancer avancé, et au moins un traitement du cancer métastatique), ce qui pourrait entraîner un changement dans le paradigme de traitement actuel en offrant une option de traitement ciblé. Toute personne atteinte d'un CSTN métastatique ayant reçu au moins deux traitements à action générale antérieurs et ayant un bon indice fonctionnel, des données hématologiques et un fonctionnement des organes adéquats, et une maladie du SNC stable serait admissible au sacituzumab govitécan. Le traitement serait amorcé, chez les personnes admissibles, par le médecin traitant en fonction de l'évaluation pathologique ou des biomarqueurs et des résultats de l'imagerie et de la biopsie. La réponse au traitement est évaluée par une série d'images montrant la maladie stable ou décroissante (réponses objectives), les marqueurs de laboratoire, l'évaluation clinique, et le maintien ou l'amélioration de la QVLS et des symptômes du cancer. Le traitement serait arrêté chez les personnes présentant une progression de la maladie (PM) ou une aggravation importante des symptômes, une détérioration de l'indice fonctionnel ou de la QVLS, ainsi que chez les personnes manifestant des effets secondaires importants et persistants (particulièrement la diarrhée).

Groupes de cliniciens

Trois groupes de cliniciens ont fourni des commentaires aux fins de cet examen : le comité consultatif sur les médicaments contre le cancer du sein de SO-ACO (3 oncologues médicaux et 1 pharmacien); le groupe d'oncologie médicale mammaire du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa (4 oncologues médicaux), et le comité consultatif scientifique de RBC (6 oncologues médicaux de différentes régions du Canada). Aucun point de vue contraire majeur n'a été présenté; les groupes cliniques répètent l'absence d'options efficaces en IDT ultérieure du CSTN métastatique. Le sacituzumab govitécan pourrait changer le paradigme de traitement et être utilisé avant l'association vinorelbine-gemcitabine ou le retraitement par la doxorubicine.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le sacituzumab govitécan :

- amorce du traitement;
- poursuite ou renouvellement;

- prescription;
- généralisabilité des populations de l'essai aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- aspects systémique et économique;
- besoin potentiel d'un algorithme de financement provisoire (oncologie seulement).

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 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Comment le sacituzumab govitécan se compare-t-il aux autres agents chimiothérapeutiques utilisés dans le cancer du sein triple négatif (autres que l'éribuline, la gemcitabine, la capécitabine et la vinorelbine)?	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les traitements qui ne sont pas représentés dans l'étude ASCENT ont probablement été utilisés dans une IDT antérieure. La comparaison du sacituzumab govitécan à d'autres chimiothérapies (p. ex., le carboplatine) montrerait probablement des bénéfices semblables.
Amorce du traitement	
Les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-elles être admissibles au sacituzumab govitécan?	Les personnes admises à l'étude ASCENT ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les cliniciens pourraient envisager d'utiliser le sacituzumab govitécan chez les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur, à leur discrétion.
Dans l'étude ASCENT, l'exposition antérieure aux taxanes est l'un des critères d'inclusion. Une personne n'ayant pas reçu de taxanes en raison de contreindications ou d'une intolérance est-elle admissible au traitement par le sacituzumab govitécan?	Le CEEP reconnaît la réponse des cliniciens experts (c.-à-d., oui, dans le monde réel, on offrirait probablement le sacituzumab govitécan bien que ces cas soient rares en traitement de troisième intention ou d'intention ultérieure). Toutefois, pour être trouvée intolérante à une taxane, la personne doit y avoir été exposée et répondrait donc aux critères d'inclusion (puisque'il n'y a pas d'énoncé quant à la durée du traitement par une taxane). En cas de contreindication (p. ex., neuropathie périphérique), il serait raisonnable d'offrir le sacituzumab govitécan.
Prescription	
Comparativement aux traitements actuels, prévoyez-vous que le sacituzumab govitécan requière davantage de ressources de soins infirmiers et de temps d'occupation du fauteuil?	Les cliniciens experts répondent par l'affirmative. Bien que la posologie du sacituzumab govitécan et celle de la chimiothérapie soient semblables, la première perfusion de sacituzumab govitécan dure environ trois heures, et les perfusions suivantes d'une à deux heures, en raison de préoccupations concernant les réactions de perfusion qui sont mitigées par la prémédication (p. ex., antihistaminiques, stéroïdes). Les chimiothérapies comparatrices requièrent un temps d'occupation du fauteuil beaucoup plus court que le sacituzumab govitécan.

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<p>Dans les points de service satellites d'oncologie en milieu rural, le sacituzumab govitécan ne serait peut-être pas accessible initialement en raison des limites en matière de ressources humaines, des difficultés de surveillance, du risque de réactions indésirables et des préoccupations de gaspillage du médicament. Cependant, des points de service additionnels risquent de s'ajouter au fil du temps et à mesure que de l'expérience d'utilisation du médicament est acquise.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et reconnaît que le temps de perfusion est semblable à celui des taxanes, dont la première dose est souvent administrée dans un centre tertiaire; si elle est bien tolérée, les doses suivantes sont administrées dans un point de service satellite.</p>
Généralisabilité	
<p>Les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-elles être admissibles au sacituzumab govitécan?</p>	<p>Les personnes admises à l'étude ASCENT ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les cliniciens pourraient envisager d'utiliser le sacituzumab govitécan chez les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur, à leur discrétion.</p>
Algorithme de financement (oncologie seulement)	
<p>Croyez-vous que le sacituzumab govitécan aura des répercussions sur le paradigme de traitement, par exemple sur l'administration de protocoles de chimiothérapie comparateurs et de traitements antérieurs et subséquents? Y a-t-il une certaine sous-population qui serait principalement touchée?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP croit que si le sacituzumab govitécan est remboursé, la plupart des personnes le recevront en deuxième ou troisième intention; et si elles sont admissibles, elles le recevront probablement le plus tôt possible conformément à l'indication. Les répercussions sur le paradigme de traitement sont toutefois incertaines.</p>
Prestation de soins	
<p>Le sacituzumab govitécan est offert en flacon de 180 mg de poudre lyophilisée. La dose est de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours. Prévoyez-vous du gaspillage de médicament?</p>	<p>Le CEEP reconnaît l'impact sur les ressources et les défis du partage de flacons en raison de la stabilité limitée du sacituzumab govitécan.</p>
<p>La préparation du sacituzumab govitécan doit se faire dans une pharmacie pouvant préparer des produits stériles, et la durée de la stabilité du produit final est également très courte (4 heures d'entreposage à une température de 4 à 8 °C et une administration dans les 4 heures, incluant le temps de perfusion, selon la FDA; 4 heures d'entreposage à une température de 2 à 8 °C et une administration dans les 6 heures, incluant le temps de perfusion, selon la monographie approuvée par Santé Canada). Selon vous, dans quels milieux serait-on en mesure d'administrer le sacituzumab govitécan au Canada?</p>	<p>Les cliniciens experts notent que tout centre canadien ayant la capacité de préparer et d'administrer une chimiothérapie par voie intraveineuse, comme les grands centres d'oncologie, serait en mesure d'administrer le sacituzumab govitécan. La situation est moins certaine pour les points de service satellites et en milieu rural. L'administration dans les petits centres pourrait exacerber le gaspillage de médicament. Des modifications procédurales à l'administration pourraient être nécessaires selon le temps requis pour préparer le sacituzumab govitécan, les contraintes de ressources humaines locales et la possibilité de partager des flacons. Par exemple, certains centres pourraient être en mesure d'administrer toutes les doses de sacituzumab govitécan lors de journées spécifiques.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les analyses de l'expression des récepteurs hormonaux et de la surexpression de HER2 sont des tests habituels pratiqués dans les provinces et territoires pour le cancer du sein métastatique.	Le CEEP reconnaît qu'il s'agit de tests habituels pratiqués lors du diagnostic.
Aspects systémique et économique	
Le fabricant estime un budget pancanadien triennal de 44 000 000 \$, selon une pénétration du marché de [REDACTED] des années 1 à 3, respectivement. Le GCP craint que la pénétration du marché soit sous-estimée puisque le sacituzumab govitécan pourrait représenter le nouveau traitement de référence pour les personnes qui répondent aux critères de l'étude ASCENT.	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la pénétration serait probablement plus élevée dans la pratique que l'estimation du promoteur et note que la nouvelle analyse de l'ACMTS est fondée sur une plus grande pénétration. Le CEEP croit que malgré les nouvelles hypothèses de pénétration de l'ACMTS, la pénétration potentielle pourrait être sous-estimée.
Du temps d'occupation du fauteuil et des ressources de soins infirmiers et de pharmacie additionnelles seront nécessaires pour l'administration et la préparation du sacituzumab govitécan.	Le CEEP reconnaît que du temps d'occupation du fauteuil et des ressources de soins infirmiers et de pharmacie additionnelles seront nécessaires pour l'administration et la préparation du sacituzumab govitécan. Le CEEP note que l'ACMTS indique que les répercussions sur l'administration sont sous-estimées, mais que la nouvelle analyse ne permet pas de tenir compte de cette limite.
Les comparateurs utilisés dans l'étude ASCENT sont des génériques ou leur prix est confidentiel.	Le CEEP reconnaît la nature confidentielle des prix des médicaments.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FDA = Food and Drug Administration; GCP = Groupe consultatif provincial.

Données probantes cliniques

Description de l'étude

La revue systématique comprend une étude multicentrique de phase III, randomisée et en mode ouvert (ASCENT, N = 529). Le principal objectif de l'étude est de comparer l'efficacité du sacituzumab govitécan (10 mg/kg en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours) à celle de la chimiothérapie (TCM parmi les suivants : éribuline, capécitabine, gemcitabine, ou vinorelbine) dans la prolongation de la SSP chez l'adulte atteint d'un CSTN localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux protocoles chimiothérapeutiques à action générale (y compris une taxane en traitement adjuvant ou néoadjuvant ou en traitement du cancer avancé). L'étude admet un faible nombre de personnes (3 %) atteintes d'un CSTN localement avancé métastatique n'ayant pas reçu de traitement du cancer métastatique. Selon le promoteur et les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, l'approche de traitement pour le CSTN non résécable localement avancé et métastatique est la même, et les personnes atteintes d'un CSTN non résécable localement avancé ayant reçu les mêmes traitements que les personnes atteintes d'un cancer métastatique et au moins deux schémas de traitements à action générale seraient admissibles au sacituzumab govitécan, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada.

Les personnes ayant un indice fonctionnel acceptable (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] de 0 ou 1) et un fonctionnement des organes acceptable sont réparties aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le sacituzumab govitécan et l'autre le TCM; la répartition aléatoire est stratifiée selon le nombre de traitements antérieurs (2 ou 3 et plus de 3), la présence de métastases au cerveau au départ, et la région (Amérique du Nord ou le reste de monde). La plupart des personnes (88,5 %) n'ont pas de métastases au cerveau (MC), alors que 11,5 % en ont. L'âge moyen (écart type [ÉT]) des personnes est de 54,0 ans (11,5) et la plupart sont caucasiennes (79,0 %), non hispaniques (87,0 %) et originaires d'Amérique du Nord (65,6 %; presque toutes des États-Unis). Le nombre moyen de traitements à action générale antérieurs est de 4,5 (2,1); presque toutes les personnes ont déjà subi une chirurgie liée au cancer du sein (94,9 %), la plupart ont déjà reçu une radiothérapie ne touchant pas le cerveau (81,1 %), et environ le quart a déjà reçu un traitement ciblant la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou du ligand de la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) (28,9 %).

Les personnes sont traitées jusqu'à la PM ou à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables et sont suivies pour recueillir des données sur la survie. Le passage d'un groupe à l'autre n'est pas autorisé. Le critère d'évaluation principal est la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant en insu dans la population sans MC, alors que la SSP dans la population en IDT, la SG dans la population sans MC et en IDT, le TRO dans la population sans MC et en IDT, et la QVLS sont des critères d'évaluation secondaires.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal est la SSP dans la population sans MC. La SG médiane (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est statistiquement plus longue dans le groupe du sacituzumab govitécan que dans le groupe du TCM (12,1 [10,7 à 14,0] mois comparativement à 6,7 [5,8 à 7,7] mois dans la population sans MC; 11,8 [10,5 à 13,8] mois comparativement à 6,9 [5,9 à 7,7] mois dans la population en IDT) ($P < 0,0001$). Le rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) pour le décès dans le groupe du sacituzumab govitécan comparativement au TCM est de 0,476 (de 0,383 à 0,592) dans la population sans MC et de 0,508 (de 0,414 à 0,624) dans la population en IDT. La SSP médiane (IC à 95 %) évaluée par le comité d'examen indépendant en insu est statistiquement plus longue dans le groupe du sacituzumab govitécan que du TCM (5,6 [4,3 à 6,3] mois comparativement à 1,7 [1,5 à 2,6] mois dans la population sans MC; 4,8 [4,1 à 5,8] mois comparativement à 1,7 [1,5 à 2,5] mois dans la population en IDT) ($P < 0,0001$ pour les deux populations). Le RRI (IC à 95 %) pour la progression de la maladie ou le décès dans le groupe du sacituzumab govitécan comparativement au groupe du TCM est de 0,409 (de 0,323 à 0,519) dans la population sans MC et de 0,433 (de 0,347 à 0,541) dans la population en IDT. Le délai médian avant la progression (IC à 95 %) dans le groupe du sacituzumab govitécan et du TCM est de 5,8 (4,8 à 6,9) mois comparativement à 2,1 (1,5 à 2,7) mois dans la population sans MC, et de 5,6 (4,3 à 6,2) mois comparativement à 2,1 (1,5 à 2,8) mois dans la population en IDT. Le TRO (IC à 95 %) dans le groupe du sacituzumab govitécan et du TCM est de 34,9 % (de 28,8 % à 41,4 %) comparativement à 4,7 % (de 2,4 % à 8,3 %) dans la population sans MC, et de 31,1 % (25,6 % à 37,0 %) comparativement à 4,2 % (2,1 % à 7,4 %) dans le groupe en IDT. Le délai de réponse (écart type [ÉT]) moyen dans le groupe du sacituzumab govitécan et dans le groupe du TCM est de 2,67 (1,91) mois comparativement à 1,86 (0,92) mois dans la population sans MC, et de 2,66 (1,91) mois comparativement à 1,85 (0,92) mois dans la population en IDT. Les analyses par sous-groupes ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité et n'ont pas la puissance nécessaire pour évaluer les différences entre les effets thérapeutiques du sacituzumab govitécan chez les personnes avec et sans mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*,

les personnes ayant reçu 2 à 3 ou plus de 3 traitements antérieurs, et les personnes avec ou sans métastases au cerveau. Néanmoins, les cliniciens experts sont d'avis que les résultats de l'essai pour tous ces sous-groupes sont généralisables.

Innocuité

Des événements indésirables (EI) sont survenus chez presque toutes les personnes traitées par le sacituzumab govitécan ou le TCM (99,6 % et 97,8 %). Des EI graves (EIG) et le retrait en raison des EI (RREI) sont survenus dans une proportion semblable dans le groupe recevant le sacituzumab govitécan et dans celui recevant le TCM (26,7 % comparativement à 28,1 % et 4,7 % comparativement à 5,4 %). Le décès causé par des EI est survenu chez 1 (0,4 %) personne traitée par le sacituzumab govitécan et chez 3 (1,3 %) personnes traitées par le TCM.

La neutropénie/neutropénie fébrile est survenue plus souvent dans le groupe du sacituzumab govitécan que dans le groupe du TCM (65,1 % et 44,2 %), y compris la neutropénie de grade 3 (48,4 % et 29,0 %), la neutropénie de grade 4 (17,8 % et 13,4 %), et la neutropénie grave (7,4 % et 2,7 %). La diarrhée est survenue plus souvent dans le groupe du sacituzumab govitécan que dans le groupe du TCM (65,1 % et 17,0 %), y compris la diarrhée de grade 3 (11,2 % et 0,9 %) et la diarrhée grave (3,5 % et 0 %). Seulement 1 personne a arrêté le sacituzumab govitécan en raison d'un effet néfaste notable (diarrhée), bien que chez respectivement 10,9 % et 4,7 % des personnes, on ait dû réduire la dose du sacituzumab govitécan en raison d'une neutropénie et d'une diarrhée.

Évaluation critique

La plupart des limites importantes de l'étude ASCENT sont liées au mode ouvert. Bien que l'évaluation de la SSP et de la SG soit effectuée par un comité d'examen indépendant en insu, la QVLS et les effets néfastes rapportés par les patients peuvent avoir été influencés en partie par la connaissance du traitement attribué. La décision d'arrêter le traitement est prise par les chercheurs en fonction de l'examen sans insu des résultats d'imagerie locale ou des évaluations cliniques et cette prise de décision biaisée pourrait avoir altéré l'exposition au sacituzumab govitécan ou au TCM. Une proportion plus élevée de personnes recevant le TCM ont quitté l'étude avant de recevoir le traitement, pendant le traitement ou pendant le suivi sur la survie, et davantage d'événements de SSP sont censurés dans le groupe du TCM en raison de l'amorce d'autres traitements anticancéreux et d'évaluations manquées. De plus, l'ampleur du biais associé aux personnes refusées à la sélection pour cause inconnue ne peut pas être évaluée puisque ces données ne sont pas fournies à l'échelle individuelle. L'absence de comparaison statistique officielle et la grande quantité de données manquantes sur la QVLS (en raison des décès et des abandons) limitent l'interprétation des changements potentiellement importants à ce critère d'évaluation.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'étude ASCENT sont généralement à l'image de la population canadienne atteinte d'un CSTN métastatique. On note que l'étude admet un faible nombre de personnes atteintes d'un cancer localement avancé n'ayant pas reçu de traitement du cancer métastatique (environ 3 %). Selon le promoteur et les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, l'approche de traitement pour le CSTN non résécable localement avancé et métastatique est la même, et les personnes atteintes d'un CSTN non résécable localement avancé ayant reçu les mêmes traitements que les personnes atteintes d'un cancer métastatique et au moins deux schémas de traitements à action générale seraient admissibles au sacituzumab govitécan, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada. Ainsi, l'admission

de ces personnes à l'essai n'influerait pas sur la généralisabilité. Un enjeu potentiellement important limitant la généralisabilité à la population canadienne atteinte d'un CSTN métastatique est l'utilisation d'un G-CSF pour contrer la neutropénie chez environ la moitié des personnes recevant le sacituzumab govitécan. Selon les cliniciens experts, l'accès limité au G-CSF au Canada pourrait faire en sorte que des réductions de la dose seraient requises chez davantage de personnes; l'incidence potentielle sur l'efficacité est incertaine. La généralisabilité aux personnes exclues de l'étude (p. ex., ayant un indice fonctionnel ECOG de 2, n'ayant jamais reçu de taxanes, en IDT plus précoce) n'a pas pu être évaluée.

Comparaisons indirectes

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

Autres données probantes pertinentes

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

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adulte atteint d'un CSTN localement avancé ou métastatique, dont la maladie est réfractaire au traitement ou qui a subi une rechute après au moins deux protocoles de chimiothérapie de référence
Traitement	Sacituzumab govitécan, 10 mg/kg par voie intraveineuse aux jours 1 et 8 tous les 21 jours
Prix indiqué	Sacituzumab govitécan, 180 mg, flacon pour perfusion : 1 478,00 \$ le flacon
Cout du traitement	Au prix soumis par le promoteur de 1 478 \$ le flacon, le cout du cycle de 21 jours est estimé à 12 478 \$ d'après l'hypothèse du promoteur d'une intensité de la dose de 94 % et d'un poids individuel moyen de 71,1 kg.
Comparateurs	Le TCM comprend les protocoles de chimiothérapie à agent unique pondérés suivants : <ul style="list-style-type: none"> • éribuline • capécitabine • gemcitabine • vinorelbine
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	5 ans
Principales sources de données	L'étude ASCENT, un essai randomisé multicentrique de phase III

Aspect	Description
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Bien que les données cliniques soient considérées comme définitives, une incertitude persiste quant à leur extrapolation au-delà de la période de l'étude. Les cliniciens experts notent que les courbes de SG et de SSP choisies par le promoteur pour la période extrapolée sont optimistes, ce qui mène à une surestimation des années de vie totales et des AVAQ. Les longues extrémités des courbes de Kaplan-Meier de la SG et la SSP sont particulièrement préoccupantes dans l'étude ASCENT. • Selon les cliniciens experts, les données sur le laps de temps écoulé avant l'abandon du traitement (TAT) pour le sacituzumab govitécan et le TCM sont incertaines et pourraient être plus étroitement corrélées avec la progression que l'a estimé le promoteur. • Le promoteur intègre des valeurs d'utilité sur l'état de santé propres au traitement, auxquelles il ajoute des désutilités associées aux EI, ce qui ne reflète pas les lignes directrices de l'évaluation économique canadienne. • L'utilisation relative de chaque chimiothérapie à agent unique dans l'ensemble de TCM n'est pas conforme à l'utilisation dans la pratique clinique canadienne. • L'intensité relative de la dose est considérée comme incertaine. On ne sait pas avec certitude si les traitements visant à réduire l'abandon du traitement ou les changements à la posologie en raison des EI seront offerts au Canada comme ils l'étaient dans l'essai clinique.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a mené une réanalyse dans laquelle : elle utilise la distribution de Weibull pour la SG du sacituzumab govitécan et du TCM; elle utilise les distributions Gamma et log-logistique pour la SSP du sacituzumab govitécan et du TCM; elle utilise les distributions Gamma et Weibull pour le TAT du sacituzumab govitécan et du TCM; elle applique une valeur d'utilité unique aux personnes dans l'état « survie sans progression » malgré un traitement; et elle révisé l'intensité relative de la dose pour les personnes qui reçoivent le sacituzumab govitécan afin de refléter une dose complète. • D'après les réanalyses de l'ACMTS, le RCED du sacituzumab govitécan est de 375 333 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TCM. Une réduction du prix d'au moins 87 % est nécessaire pour que le sacituzumab govitécan soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; EI = évènements indésirables; KM = Kaplan-Meier; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TAT = laps de temps écoulé avant l'abandon du traitement; TCM = traitement au choix du médecin.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : la pénétration du marché anticipée du sacituzumab govitécan est sous-estimée; des limites sont déterminées relativement à plusieurs données utilisées pour estimer la taille de la population admissible au traitement par le sacituzumab govitécan, ce qui mène à une sous-estimation de la taille de la population; et l'ajustement des coûts du traitement en mettant à jour le prix des comparateurs (c.-à-d. vinorelbine et gemcitabine) pour refléter les prix canadiens des produits disponibles, de leur posologie pour concorder avec la posologie utilisée dans l'étude ASCENT, et des hypothèses d'utilisation différentes. L'ACMTS a révisé le scénario de référence, qui comprend la pénétration du marché révisée anticipée du sacituzumab govitécan dans le nouveau scénario du médicament et une mise à jour du prix des comparateurs (c.-à-d. vinorelbine et gemcitabine) et les données sur la posologie (c.-à-d. poids et surface corporelle des personnes). D'après les réanalyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé du remboursement du sacituzumab govitécan est de 11 173 751 \$ la première année, de 22 573 305 \$ la deuxième année, de 39 132 475 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire différentiel total de 72 879 531 \$ sur un horizon temporel de 3 ans. L'ACMTS n'est pas en mesure de tenir compte des limites associées à l'incertitude entourant l'estimation de la taille de la population admissible au sacituzumab govitécan. Des changements importants à la taille de la population viendraient modifier l'impact budgétaire, comme le montre l'analyse

de cas qui évalue la proportion de personnes dont on suppose que la maladie progressera et qui recevront un traitement de deuxième ou de troisième intention, qui comprend celles qui ont reçu ou non un traitement à action générale avant l'apparition des métastases. Un changement minime à la durée du traitement aura un effet important sur l'impact budgétaire.

Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan, Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, 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 1^{er} décembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.