

ENHERTU^{MC}

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en janvier 2023

Marque de commerce : Enhertu

Dénomination commune : Trastuzumab déruxtécan

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Enhertu^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ En monothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :
 - qui ont déjà reçu un traitement à base de trastuzumab et d'une taxane pour une maladie métastatique;
ou
 - qui ont reçu un traitement anti-HER2 comme traitement néoadjuvant ou adjuvant et qui ont présenté une récurrence pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. Constitué d'oncologues, d'hémato-oncologues et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du sein, ce comité a participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et permettre l'évaluation du produit par le CSEMI. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) est un conjugué qui lie un anticorps ciblant le HER2 à environ 8 molécules de déruxtécan (DXd), agent cytotoxique. Ce dernier est constitué d'un segment de liaison clivable à base de tétrapeptides, ainsi qu'un inhibiteur de la topoisomérase I. Au moment de sa liaison avec le HER2, le T-DXd est internalisé dans la cellule tumorale et subit un clivage intracellulaire du segment de liaison. Une fois libéré, l'inhibiteur de la topoisomérase I endommage l'ADN cellulaire et cause l'apoptose.

Le T-DXd s'administre par perfusion intraveineuse et est indiqué « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif inopérable ou métastatique qui ont déjà reçu au moins un traitement anti-HER2

- soit pour une maladie métastatique,
- soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant et qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation d'Enhertu^{MC} par l'INESSS et d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la 2^e cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2022, environ 6 970 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 360 personnes en sont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

décédées (Brenner 2022). Selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), au Canada, 94 % des cancers du sein seraient diagnostiqués à un stade précoce et 5 % à un stade métastatique. Le taux de survie à 5 ans des Canadiennes atteintes d'un cancer du sein, tous stades confondus, est de 89 % et il est de 22 % lorsque le cancer est diagnostiqué au stade IV (Société canadienne du cancer 2021). Environ 40 % des patientes diagnostiquées aux stades précoces progresseront vers le stade métastatique (EBCTCG 2018). La surexpression du HER2, désignée comme HER2 positif (HER2+), est présente chez 15 à 20 % des personnes ayant un cancer du sein (Pernas 2018). Bien qu'elle soit caractérisée par une forte probabilité de réponse au traitement systémique, la surexpression du HER2 est associée à une forme plus agressive de la maladie, à des métastases cérébrales plus fréquentes et à des taux de récurrences plus élevés (Maurer 2018).

Le cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique est généralement incurable et son traitement, à visée palliative, a pour objectif de réduire les symptômes liés à la maladie, retarder la progression du cancer et prolonger la survie. Actuellement, le traitement de 1^{re} intention privilégié est composé de trastuzumab (Herceptin^{MC}) et de pertuzumab (Perjeta^{MC}), anticorps ciblant le HER2, en association avec une taxane (docetaxel ou paclitaxel). Lorsque la maladie est réfractaire ou récidivante, le trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla^{MC}) est généralement recommandé en 2^e intention de traitement. Il est à noter que certaines de ces thérapies sont parfois administrées à des stades précoces, c'est-à-dire avant la progression au stade métastatique, et l'algorithme de traitement peut s'en trouver modifié ([INESSS 2022](#)). En 3^e intention de traitement, les associations tucatinib (Tukisa^{MC})/trastuzumab/capécitabine ([INESSS 2021](#)), lapatinib (Tykerb^{MC})/capécitabine ou trastuzumab/chimiothérapie, dont la capécitabine ou la vinorelbine, figurent parmi les options offertes au Québec. L'accès à d'autres traitements par le biais de programmes d'accès compassionnels des fabricants ou de protocoles de recherche est également possible.

Besoin de santé

Malgré l'utilisation des inhibiteurs HER2, le pronostic demeure sombre pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, particulièrement chez celles dont la maladie a progressé après un traitement pour une maladie métastatique. En plus d'être associée à une augmentation de la mortalité, l'évolution de ce type de cancer est souvent accompagnée d'une détérioration de la qualité de vie des patientes. Ce cancer touche des patientes relativement jeunes qui peuvent contribuer activement à la société.

Un besoin de traitement est présent pour les patientes dont la maladie est réfractaire ou récidive après un traitement associant le trastuzumab, le pertuzumab et une taxane, et ce, particulièrement chez les patientes ayant développé des métastases cérébrales. De nouveaux traitements sont souhaités et ceux-ci devraient prolonger la vie, présenter un profil d'innocuité acceptable et maintenir la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, Hurvitz 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une mise à jour des données (Hurvitz 2022), de même qu'un résumé de présentation portant sur les analyses de qualité de vie (Curigliano 2022).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Étude DESTINY-Breast03

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du T-DXd à celles du T-DM1. Il a été réalisé sur 524 patients (dont 2 hommes) ayant un diagnostic de cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique. Pour être admis, la maladie devait avoir progressé après un traitement par l'association trastuzumab/taxane au stade avancé ou métastatique, ou encore avoir progressé dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant à base de trastuzumab/taxane. De plus, les sujets devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu de traitement antérieur par un conjugué anticorps-médicament anti-HER2, y compris le T-DM1, sauf si celui-ci avait été administré au stade adjuvant et qu'aucune récurrence n'était survenue dans les 12 mois suivant la fin de ce traitement.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif), le traitement antérieur par le pertuzumab (oui ou non) et l'antécédent de maladie viscérale (oui ou non). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par perfusion intraveineuse, le T-DXd à la dose de 5,4 mg/kg, ou le T-DM1 à la dose de 3,6 mg/kg, tous 2 administrés au jour 1 des cycles de 21 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par le comité indépendant, selon les critères RECIST v.1.1 modifiés. Le paramètre secondaire clé est la survie globale. Deux analyses intermédiaires et 1 analyse finale sont prévues au protocole. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la survie sans progression et la survie globale ont été testées selon une approche hiérarchisée. De plus, des seuils de signification statistique prédéterminés, selon la méthode Haybittle-Peto, pour la survie sans progression et la méthode O'Brien Fleming pour la survie globale, ont été calculés. Les principaux résultats de la 1^{re} analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter après des suivis médians de 16,2 et 15,3 mois pour les patients recevant respectivement le T-DXd ou le T-DM1, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DESTINY-Breast03 (Cortés 2022, Hurvitz 2021)

Paramètre d'évaluation ^a	T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)	RRI, différence (IC95 %) valeur p
Survie médiane sans progression ^{b,c}	NA	6,8 mois	0,28 ^d (0,22 à 0,37) p < 0,000001 ^e
Survie médiane globale ^c	NA	NA	0,55 ^d (0,36 à 0,86) p = 0,007172 ^f
Survie médiane sans progression par les investigateurs ^c	25,1 mois	7,2 mois	0,26 ^d (0,20 à 0,35) p < 0,000001 ^g
Réponse tumorale objective ^{b,h}	79,7 %	34,2 %	45,5 % ⁱ (37,6 à 53,4) p < 0,0001 ^g

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteinte; RRI : Rapport des risques instantanés; T-DM1 : Trastuzumab emtansine; T-DXd : Trastuzumab déruxtécane.

a Pour la population en intention de traiter, dans la 1^{re} analyse intermédiaire, soit après un suivi médian de 16,2 mois pour le groupe T-DXd et de 15,3 mois pour le groupe T-DM1.

b Par le comité indépendant.

c Résultat estimé par la méthode Kaplan-Meier.

d Rapport des risques instantanés.

e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,000204.

f Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,000265.

g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

h Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation modifiés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v.1.1* (Eisenhauer 2009).

i Différence.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que la survie sans progression, la réponse tumorale objective, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, la survie sans progression et la réponse tumorale objective ont été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Un léger déséquilibre entre les groupes T-DXd et T-DM1 est observé en ce qui concerne la proportion de sujets présentant un ECOG de 0 (59,0 % contre 66,5 %) et de 1 (40,6 % contre 33,1 %), qui est somme toute peu susceptible d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est acceptable pour apprécier les résultats du paramètre principal, mais jugée trop courte pour l'évaluation de la survie globale.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont d'un âge médian de 54 ans et 59 % sont d'origine asiatique. Une maladie positive aux récepteurs hormonaux est présente chez 50,6 % des patients, 21,8 % présentent des métastases cérébrales

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

stables et 70,4 % des métastases viscérales. Dans les 2 groupes, environ 48, 23 et 28 % des patients avaient reçu respectivement 1, 2 ou ≥ 3 intentions de traitement antérieures.

- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, selon les cliniciens. Concernant la grande proportion de sujets asiatiques inclus dans l'étude, d'après la documentation scientifique, rien n'indique que le pronostic de la maladie soit différent selon l'origine ethnique (Wan 2016).
- Le traitement comparateur, le T-DM1, est approprié puisqu'il constitue le standard de soins au Québec pour le traitement de 2^e intention du cancer du sein métastatique HER2+.

Les résultats de la 1^{re} analyse intermédiaire démontrent que le T-DXd réduit le risque de progression ou de décès de 72 % comparativement au T-DM1. La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte chez les patients recevant le T-DXd et elle est de 6,8 mois chez ceux recevant le T-DM1. Le bénéfice sur la survie sans progression médiane est également observé lors de l'évaluation des investigateurs, un gain de près de 18 mois en faveur du T-DXd étant estimé. Le bénéfice est globalement uniforme dans tous les sous-groupes prédéfinis. En ce qui a trait à la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Ainsi, en raison de l'imaturité des données, l'interprétation des résultats est incertaine. Un pourcentage élevé de patients traités par le T-DXd ont obtenu une réponse tumorale objective par rapport à ceux recevant le T-DM1 (79,7 % contre 34,2 %). En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ces résultats sont toutefois exploratoires. À la progression, 78 patients (29,9 %) du groupe T-DXd ont reçu un traitement systémique subséquent, dont du T-DM1 pour 43 d'entre-eux, alors que dans le groupe T-DM1, 164 sujets (62,4 %) ont reçu un traitement systémique subséquent, dont du T-DXd pour 30 sujets.

Après un suivi médian de 28,4 mois chez les patients recevant le T-DXd et de 26,5 mois chez ceux recevant le T-DM1, les résultats de la 2^e analyse intermédiaire confirment que les bénéfices initialement observés se maintiennent dans le temps. Pour la survie sans progression médiane, un gain de 22 mois en faveur du T-DXd s'observe (28,8 contre 6,8 mois; rapport des risques instantanés [RRI] 0,33; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,26 à 0,43; $p < 0,0001$). La survie globale médiane n'est atteinte dans aucun des groupes, toutefois, une réduction du risque statistiquement significative (RRI 0,64; IC95 % 0,47 à 0,87; $p = 0,0037$) a été observée au seul préétabli ($p = 0,013$). Une réduction de 36 % du risque de décès est observée. Des thérapies systémiques subséquentes ont été administrées à 71 et 79 % des patients ayant reçu du T-DXd ou du T-DM1, respectivement.

Quant à l'innocuité, dans la 1^{re} analyse intermédiaire, les principaux effets indésirables liés au traitement de tous grades du T-DXd et dont la fréquence est plus élevée que ceux du T-DM1 sont les nausées (72,8 % contre 27,6 %), la fatigue (44,7 % contre 29,5 %), les vomissements (44,0 % contre 5,7 %) et les neutropénies (42,8 % contre 11,1 %). En contrepartie, davantage de thrombocytopénies (24,9 % contre 51,7 %) ont notamment été rapportées dans le groupe T-DM1. Les toxicités de grade 3 ou plus sont survenues plus fréquemment dans le groupe T-DXd comparativement au groupe T-DM1 (52,1 % contre 48,3 %), dont, respectivement, 45,1 % et 39,8 % sont liées au traitement. La fréquence des abandons en raison d'effets indésirables (13,6 % contre 7,3 %) ainsi que le pourcentage de sujets chez lesquels une réduction de la dose (21,4 % contre 12,6 %) ou un arrêt temporaire du traitement (44,0 % contre 23,4 %) ont été requis sont supérieurs dans le groupe ayant reçu le T-DXd. Les maladies pulmonaires interstitielles étaient identifiées comme un effet indésirable d'intérêt lié au T-DXd requérant un suivi particulier, telles des imageries pulmonaires, en raison des cas observés dans les études de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

développement du médicament. Dans la présente étude, 27 cas (10,5 %) de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés, la plupart étant de grade 1 ou 2. À la 2^e analyse intermédiaire, aucun nouveau signal n'a été rapporté. Cependant, 20 et 7 % des patients recevant du T-DXd ou du T-DM1, respectivement, ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement. Le nombre de cas de maladie pulmonaire interstitielle continue de croître dans le groupe T-DXd (15 % contre 3 %) et demeure la principale raison d'abandon du traitement. Le délai médian d'apparition est de 8,1 mois chez les patients recevant du T-DXd. Somme toute, la toxicité du T-DXd est défavorable comparativement à celle du T-DM1.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude DESTINY-Breast03 (Curigliano). Celle-ci a été réalisée à l'aide de 3 questionnaires reconnus et validés, soit l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30), l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 45 items* (EORTC QLQ-BR45) et le *EuroQol Group-5 Dimension-5 Level* (EQ-5D-5L). Les taux de remplissage des questionnaires étaient adéquats au départ, puis se sont amoindris dans le temps. Les scores initiaux étaient globalement similaires dans les 2 groupes, et ce, pour les 3 questionnaires. Pour le QLQ-C30 et le QLQ-BR45, les résultats suggèrent que la qualité de vie s'est maintenue dans le temps pour les patients des 2 groupes. De plus, des améliorations statistiquement significatives ont été notées sur les sous-échelles du QLQ-C30 pour la douleur et le fonctionnement émotionnel pour le T-DXd. Pour le EQ-5D-5L, le délai médian de la détérioration de la qualité de vie semble numériquement plus long dans le groupe T-DXd. Selon les seuils établis dans la documentation scientifique, ces résultats suggèrent globalement une absence de détérioration de la qualité de vie comparativement aux valeurs initiales, et ce, tant pour le T-DXd que le T-DM1. Toutefois, leur portée est limitée notamment en raison du devis ouvert de l'étude et du caractère exploratoire de l'analyse. Les données de qualité de vie n'ont pas été mises à jour à la 2^e analyse intermédiaire.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu un sondage du Réseau canadien du cancer du sein, réalisé une 1^{re} fois en 2012 et répété en 2017. Le sondage de 2017 a été mené auprès d'adultes atteints d'un cancer du sein, dont 31 étaient atteints d'un cancer du sein surexprimant le HER2 au stade métastatique et 2 sont du Québec. Le sondage de 2012 rapporte l'expérience de 71 patients également atteints d'un cancer du sein métastatique et de leur proche (n = 16), dont la provenance n'est pas spécifiée. Aucun répondant pour les 2 sondages n'a reçu le T-DXd. Le Réseau a également mené des entrevues téléphoniques, en 2021 et 2022, auprès de 7 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ et ayant reçu le T-DXd en 3^e intention de traitement.

Les répondants aux sondages ont dit comprendre les limites des traitements au stade métastatique, c'est-à-dire leur visée palliative. Ils espèrent, par ces traitements, prolonger le temps sans maladie et vivre les années restantes avec la meilleure qualité de vie possible. Concernant la présence de symptômes physiques liés à leur maladie, les répondants ont mentionné que la fatigue, l'insomnie et la douleur ont eu un impact modéré à significatif sur leur qualité de vie. Des conséquences de la maladie sur le plan social ont également été rapportées, se traduisant par des restrictions sur différents aspects comme l'emploi et la carrière, la capacité de s'occuper des enfants et des personnes à charge, et la capacité à participer de manière significative à des activités avec les proches ou la communauté. Les répondants ont par ailleurs indiqué que les facteurs clés qui influencent leur décision d'opter ou non

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pour un traitement sont son efficacité, ses effets indésirables, son impact sur le maintien de la qualité de vie, son accessibilité et les coûts qui y sont liés. Ils ont exprimé le souhait de participer aux choix du traitement en fonction de ces facteurs.

Quant aux 7 patientes ayant reçu le T-DXd, bien qu'il était trop tôt pour connaître l'efficacité réelle du traitement dans leurs cas, elles ont rapporté avoir ressenti des effets bénéfiques du médicament, comme une augmentation de leur énergie, outre les résultats positifs aux examens de suivi (taille de la tumeur, marqueurs tumoraux). Certaines d'entre elles ont mentionné subir des effets indésirables, notamment des nausées, une diminution de l'appétit, une certaine fatigue et une perte de cheveux. Cependant, pour la plupart des femmes questionnées, ces effets étaient somme toute acceptables et gérables. Elles se sont dites reconnaissantes d'avoir eu accès à ce traitement, qui représentait un traitement de dernier recours dans leur situation.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Chez les patientes ayant un cancer du sein HER2+, les cliniciens mentionnent que le récepteur HER2 doit être ciblé tout au long du traitement. Au Québec, la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ reçoivent actuellement l'association trastuzumab/pertuzumab/taxane en 1^{re} intention, puis le T-DM1 au moment de la récurrence ou de la progression. La 3^e intention de traitement est composée d'associations à base de trastuzumab et de chimiothérapies. Les cliniciens qualifient d'impressionnante l'ampleur du bénéfice observée avec le T-DXd dans l'étude DESTINY-Breast03. Ceux-ci considèrent que les bénéfices du T-DXd dépassent les risques qui y sont associés. Ce traitement deviendra le nouveau standard de soins en 2^e intention de traitement, remplaçant le T-DM1. Toutefois, certains cliniciens ont soulevé des enjeux concernant l'accès aux imageries nécessaires pour le suivi des maladies pulmonaires interstitielles, effet indésirable du T-DXd considéré comme d'intérêt dans les études cliniques. Les cliniciens déplorent aussi l'exclusion des patientes ayant un statut de performance selon l'ECOG de 2 dans les études portant sur le T-DXd. Ces patientes reçoivent actuellement les mêmes traitements que celles ayant un meilleur statut de performance (ECOG 0 ou 1). Les cliniciens considèrent que ces femmes pourraient bénéficier du T-DXd.

Chez les patientes recevant le T-DXd, des incertitudes entourent la séquence de traitement optimale à la suite d'une progression. Les cliniciens mentionnent que le T-DM1 sera l'option de choix, à l'exception des patientes l'ayant déjà reçu ou présentant des métastases cérébrales actives ou symptomatiques. Chez ces dernières, le tucatinib, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, sera privilégié. Mentionnons toutefois qu'au Québec cette association est remboursée seulement chez les patientes ayant reçu du trastuzumab, du pertuzumab et du T-DM1, seul ou en association.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Environ 5 % des cancers du sein sont diagnostiqués au stade métastatique. Toutefois, environ 40 % des patients diagnostiqués aux stades précoces progresseront vers ce stade.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La surexpression du récepteur HER2 est associée à une forme plus agressive de la maladie, à une augmentation de la résistance au traitement, à des taux de récurrence plus élevés et à des métastases viscérales et cérébrales plus fréquentes.
- Bien que les patientes qui ont reçu le trastuzumab en association avec une taxane reçoivent un traitement efficace, le T-DM1, il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés et capables d'améliorer ou, à tout le moins, de maintenir la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie reposent sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude DESTINY-Breast03.
- Le comparateur, le T-DM1, est actuellement le standard de soins au Québec pour le traitement de 2^e intention d'un cancer du sein métastatique HER2+.
- La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de l'origine ethnique. Bien que 60 % des patients inclus soient originaires d'Asie, rien n'indique dans la documentation scientifique que le pronostic de la maladie soit différent selon l'origine ethnique.
- Une réduction de 72 % du risque de progression ou de décès en faveur des sujets recevant le T-DXd comparativement au T-DM1 a été démontrée après un suivi médian d'environ 15 mois. Ce bénéfice semble uniforme dans tous les sous-groupes prédéfinis. Dans la 2^e analyse intermédiaire, le T-DXd prolonge la survie en réduisant le risque de décès de 36 % comparativement au T-DM1. Ces résultats sont cliniquement significatifs et jugés d'ampleur impressionnante par les cliniciens.
- Le profil d'innocuité du T-DXd est défavorable lorsque comparé à celui du T-DM1, notamment en raison de la fréquence accrue d'effets indésirables et de la toxicité pulmonaire.
- Après un suivi médian d'environ 15 mois, le T-DXd et le T-DM1 ne semblent pas détériorer la qualité de vie des patients, selon les seuils établis dans la documentation scientifique. Une mise à jour des données aurait été informative pour apprécier l'impact de l'innocuité différentielle des traitements à l'étude sur la qualité de vie, notamment sur le délai de sa détérioration.
- Hormis pour son profil d'innocuité, le T-DXd répond partiellement aux attentes énoncées par les patients, soit un traitement qui prolonge la vie et maintient la qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du trastuzumab déruxtécane (T-DXd) est reconnue pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) après l'échec d'au moins 1 traitement anti-HER2.

Motifs de la position unanime

- Les données reposent sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude DESTINY-Breast03. Les membres sont d'avis que le T-DXd améliore la survie sans progression et la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+, par rapport au trastuzumab emtansine (T-DM1), lequel représente le traitement standard au Québec. Un bénéfice de survie de cette ampleur n'a pas été observé pour ce type de cancer depuis l'arrivée du trastuzumab.
- Les membres sont d'avis que l'innocuité du T-DXd est défavorable comparativement à celle du T-DM1, mais que l'ampleur des bénéfices surpasse les enjeux liés à sa toxicité. La fréquence des maladies pulmonaires interstitielles demeure toutefois préoccupante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les membres constatent que dans la 1^{re} année de traitement, le T-DXd et le T-DM1 ne semblent pas détériorer la qualité de vie des patients. Ils jugent toutefois qu'une mise à jour des données de qualité de vie aurait été informative pour apprécier l'impact de l'innocuité sur les traitements à l'étude.
- Le T-DXd répond partiellement au besoin énoncé par les patients en prolongeant la survie et en maintenant la qualité de vie.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition d'Enhertu^{MC} et de son principal comparateur se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition du trastuzumab déruxtécán et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement (21 jours)
Trastuzumab déruxtécán, Pd. Perf. I.V. Enhertu ^{MC}	5,4 mg/kg toutes les 3 semaines	2 440 \$/fiolle de 100 mg	9 760 \$
COMPARATEUR			
Trastuzumab emtansine, Pd. Perf. I.V. Kadcyla ^{MC}	3,6 mg/kg toutes les 3 semaines	2 000 \$/fiolle de 100 mg 3 200 \$/fiolle de 160 mg	5 200 \$

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ce calcul est effectué dans l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 69 kg et inclut les pertes de médicament.

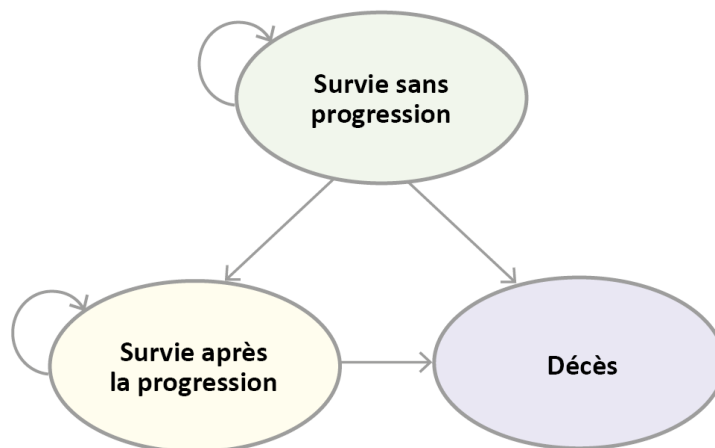
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du T-DXd comparativement au T-DM1, pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique qui avaient reçu un traitement anti-HER2 soit pour une maladie métastatique, soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant et qui ont présenté une récurrence de la maladie pendant ce traitement ou dans les 6 mois suivant la fin de ce dernier. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé présenté à la figure ci-dessous;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 25 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des personnes;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude DESTINY-Breast03. Toutefois, les données de survie globale du T-DM1 proviennent de l'étude EMILIA (Diéras 2017) pour le scénario de base et le RRI de l'étude DESTINY-Breast03 est appliqué afin d'estimer la survie globale du T-DXd. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient la valeur d'utilité pour l'état de survie sans progression estimée à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude DESTINY-Breast03. Pour l'état de progression de la maladie, la valeur d'utilité est mesurée à l'aide de la régression de l'étude de Lloyd (2006) en considérant les caractéristiques des sujets de l'essai DESTINY-Breast03. Des décrets d'utilité associés aux effets indésirables sont considérés et proviennent d'études scientifiques;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical, aux effets indésirables, aux traitements subséquents ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects tels que les frais de transport, les déboursés des patientes ainsi que les pertes de productivité pour ces dernières et, dans l'état de progression de la maladie, pour le proche aidant.

Selon le fabricant, le RCUI du T-DXd comparativement au T-DM1, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % ou ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure du modèle représente bien l'évolution de la maladie. De plus, le comparateur est celui actuellement le plus utilisé à cette intention de traitement. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et les modifications suivantes ont été apportées aux analyses :

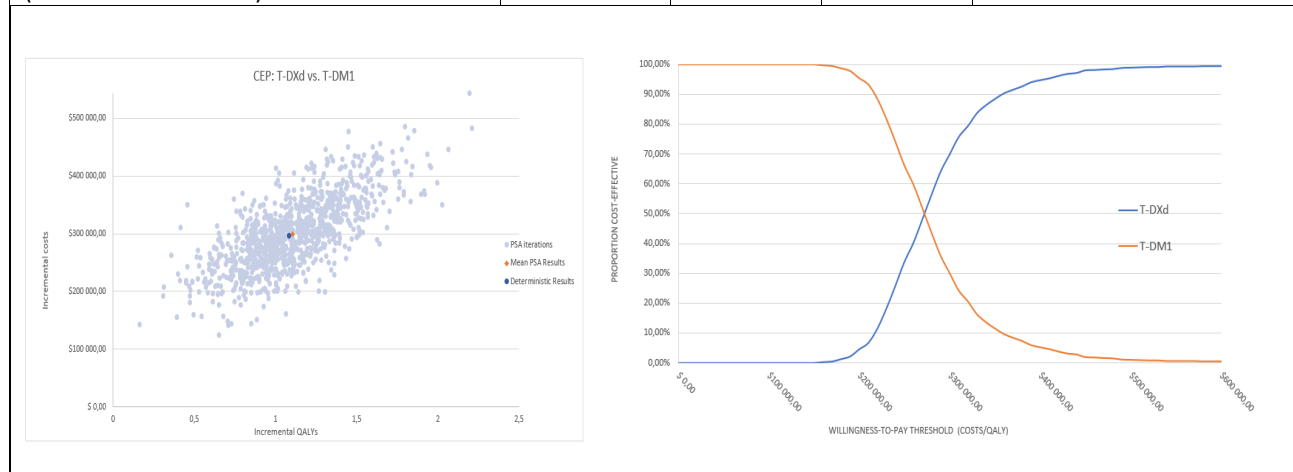
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Extrapolation de la survie globale du T-DM1 : Elle repose sur les données de l'essai EMILIA et est jugée optimiste par les experts cliniques consultés. Les sujets de cette étude n'étaient pas exposés au pertuzumab, alors que 60 % des personnes de l'essai DESTINY-Breast03 ont reçu ce traitement. Afin de préserver la comparabilité entre les groupes, l'extrapolation de la survie globale basée sur les données de DESTINY-Breast03 est privilégiée et semble plus réaliste que celle retenue par le fabricant. Une distribution paramétrique Weibull a été retenue pour l'analyse de base, alors que la distribution Gamma a été considérée en analyse de sensibilité.
- Valeur d'utilité de la survie sans progression : Le fabricant a considéré la valeur d'utilité de l'état de survie sans progression mesurée dans l'étude DESTINY-Breast03. Lorsqu'elle est comparée aux résultats rapportés dans l'étude canadienne de Guertin (2018) chez la population en général, elle est supérieure à la valeur moyenne observée chez les femmes de 50 à 54 ans. Bien qu'il y ait un biais de validité externe entre les 2 sources, le cancer du sein métastatique est une maladie grave et incurable. Ainsi, afin de demeurer conservateur, la valeur d'utilité estimée à l'aide de la régression de l'étude de Lloyd, qui incorpore les caractéristiques des sujets de l'essai DESTINY-Breast03, est retenue dans le scénario de base. En analyse de sensibilité, la valeur d'utilité provenant de l'essai DESTINY-Breast03 est considérée.
- Traitements subséquents :
 - À la progression de la maladie, le fabricant suppose que ■ % des personnes qui auraient pris le T-DXd prendraient un traitement subséquent comparativement à ■ % pour celles qui auraient utilisé le T-DM1 sur la base des données de DESTINY-Breast03 avec un suivi d'environ 16 mois. Toutefois, ces données sont immatures quant au recours aux traitements subséquents chez la population traitée par le T-DXd. Selon les experts, aucune raison ne justifie un tel écart. Ainsi, un pourcentage équivalent pour les 2 groupes a été retenu dans les analyses.
 - Le fabricant a retenu la distribution des traitements subséquents provenant de l'étude DESTINY-Breast03. Étant donné que les résultats d'efficacité sont modélisés à partir de cette répartition, quelques modifications à la marge ont été faites afin de rendre l'analyse plus réaliste, tout en conservant un niveau acceptable de validité interne et externe, dont l'élimination de l'usage du T-DXd après celui du T-DM1 dans un scénario où il n'est pas inscrit. En analyse de sensibilité, nous avons considéré l'avis des experts consultés sur les options qui seraient utilisées subséquemment. Ainsi, dans ce scénario, les personnes traitées par le T-DXd recevraient en très grande majorité du T-DM1 à la suite d'une progression de leur cancer, alors que celles recevant auparavant le T-DM1 utiliseraient principalement du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le T-DXd au T-DM1 pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique qui avaient reçu un traitement anti-HER2

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS^b				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,36	1,11	299 440	270 953 ^c
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,36	1,22	241 941	198 645
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,44	1,15	312 822	272 590



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2 : Récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; T-DM1 : Trastuzumab emtansine; T-DXd : Trastuzumab déruxtécane.

- a Elle repose sur 1 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant au nombre d'imageries effectuées à partir de la 2^e année de traitement par le T-DXd et au coût de traitement calculé pour un poids moyen de 69 kg.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 267 392 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 270 953 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité probabilistes effectuées, il varie de 198 645 à 272 590 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix soumis inférieur de 86 et 66 %, respectivement, doit être présumé. Notons que le comparateur avait été jugé non efficient et qu'il a fait l'objet d'ententes d'inscription (rapport annuel du MSSS).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Dans l'étude DESTINY-Breast03, malgré l'innocuité défavorable du T-DXd, comparativement au T-DM1, le pourcentage des patients ayant reçu le T-DXd ou le T-DM1 (■ contre ■) qui ont été hospitalisés est similaire après un suivi médian de 15 mois.

Cependant, l'obtention des imageries nécessaires au diagnostic et au suivi des maladies pulmonaires interstitielles, plus fréquentes avec le T-DXd, constitue un enjeu dans plusieurs centres hospitaliers. Ces imageries sont essentielles, puisqu'une maladie pulmonaire interstitielle de grade 1 se détecte uniquement par imagerie; les patients étant asymptomatiques. Lorsque présents, les symptômes ne se distinguent pas des autres infections respiratoires, ce qui complique le diagnostic clinique. La présence d'une maladie pulmonaire interstitielle de grade 2 ou plus mène à l'arrêt définitif du traitement.

La consultation d'un pneumologue sera nécessaire pour certaines patientes ayant des antécédents de maladies pulmonaires. Une augmentation de la proportion de patientes suivies en pneumologie est possible.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du T-DXd sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique chez les personnes qui avaient reçu un traitement anti-HER2 soit pour une maladie métastatique, soit comme traitement néoadjuvant ou adjuvant, et dont la maladie a récidivé pendant ce traitement ou dans les 6 mois après la fin de ce dernier. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	342, 344 et 347
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du T-DXd (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	85, 90 et 90 % ^a (76,5, 81 et 81 %) (89,3, 94,5 et 94,5 %)
Principale provenance de ces parts de marché	T-DM1	T-DM1
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Pour les personnes dont le cancer a progressé, voici les proportions d'usage des traitements subséquents après l'utilisation du :		
T-DXd	■ %	62,4 %
T-DM1	■ %	62,4 %
Traitements subséquents au T-DXd		
Tucatinib/trastuzumab/capécitabine	■ %	10 %
T-DM1	■ %	90 %
Trastuzumab/capécitabine	■ %	0 %
Autres options	■ %	s. o.
Traitements subséquents au T-DM1		
Tucatinib/trastuzumab/capécitabine	■ %	80 %
Trastuzumab/capécitabine	■ %	20 %
Autres options	■ %	s. o.
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) ^b		
T-DXd	■ \$	263 990 \$
T-DM1	■ \$	70 574 \$

T-DM1 : Trastuzumab emtansine; T-DXd : Trastuzumab déruxtécane; s. o. : Sans objet.

a Représente les parts de marché attendues à la fin de l'année.

b Coût moyen pour une personne qui commence dès le 1^{er} mois de suivi de l'analyse.

Selon le fabricant, le traitement de ■ personnes aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les établissements de santé après l'inscription du T-DXd.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patientes admissibles au traitement sont bien référencées, le choix du comparateur est pertinent et les parts de marché attendues du médicament à l'étude sont considérées comme étant plausibles, selon les experts consultés par l'INESSS. Néanmoins, il n'adhère pas à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats.

- Modification de la structure de calcul des coûts : Le fabricant a considéré le temps écoulé jusqu'à l'abandon du traitement (T-DXd) et la survie sans progression (T-DM1) dans le calcul des coûts de traitement chez la population dont la maladie n'a pas progressé. L'INESSS a plutôt appliqué le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

temps écoulé jusqu'à l'abandon du traitement (pour le T-DXd et le T-DM1) chez la population totale afin d'éviter de compter en double l'arrêt du traitement en raison de la progression de la maladie ou du décès.

- Nombre de patientes admissibles au traitement : Sur la base de données de vie réelle en Alberta, le fabricant suppose un recours aux thérapies anti-HER2 de 1^{re} et de 2^e intention plus faible que celui retenu par l'INESSS. Pour sa part, l'INESSS a considéré que 90 % des femmes recevraient un traitement de 1^{re} intention sur la base de l'avis des experts et que 77 % d'entre elles se verraient administrer un traitement de 2^e intention sur la base des données de l'étude CLEOPATRA (Swain 2015) pour le groupe traité par le pertuzumab, en association avec le trastuzumab et une taxane.
- Traitements subséquents :
 - À la progression de la maladie, le fabricant suppose que ■ % des personnes qui auraient pris le T-DXd prendraient un traitement subséquent comparativement à ■ % pour celles qui auraient utilisé le T-DM1 sur la base des données de l'étude DESTINY-Breast03. Selon les experts consultés, aucune raison ne peut expliquer un tel écart dans le recours aux thérapies subséquentes. Par conséquent, un pourcentage d'usage équivalent pour les 2 groupes a été retenu comme pour l'analyse pharmacoéconomique.
 - Le fabricant a supposé que l'usage des traitements subséquents ne serait pas différent selon que la personne aurait été traitée par du T-DXd ou du T-DM1. Sur la base d'avis d'experts et de l'indication reconnue du tucatinib, l'INESSS a toutefois considéré que les personnes traitées par le T-DXd recevraient ensuite, pour la plupart, du T-DM1 et que celles traitées par le T-DM1 utiliseraient principalement du tucatinib, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, comme traitement subséquent.

De plus, une limite importante de cette analyse est à noter. Les personnes qui auront déjà pris le T-DM1 pour l'indication à l'étude pourront recevoir le T-DXd advenant son inscription. Toutefois, cette population n'est pas considérée dans cette analyse d'impact budgétaire. Elle pourrait représenter environ 200 personnes sur la base de la population admissible à un traitement de 3^e intention dans l'analyse d'impact budgétaire du tucatinib administré pour le cancer du sein métastatique ou localement avancé. Puisque ces patientes pourraient commencer leur traitement par le T-DXd à différents moments de l'analyse à la suite de la progression de leur maladie, il demeure difficile de bien quantifier l'impact budgétaire qui pourrait y être associé. L'utilisation du T-DXd en 3^e intention repousserait principalement l'usage de l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine. Notons que cette cohorte disparaîtra avec le temps advenant l'inscription du T-DXd. Par conséquent, l'impact budgétaire présenté est sous-estimé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription du T-DXd sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique qui avaient reçu un traitement anti-HER2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total ^a
IMPACT BRUT				
Établissements	23 503 338 \$	60 311 493 \$	85 533 441 \$	> 169 348 272 \$
Nombre de personnes	291	552	739	> 913 ^b
IMPACT NET				
Établissements	10 715 574 \$	24 539 296 \$	28 897 126 \$	> 64 151 996 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			> 47 556 288 \$
	Scénario supérieur ^d			> 67 359 596 \$

HER2 : Récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; T-DM1 : Trastuzumab emtansine; T-DXd : Trastuzumab déruxtécane.

- a Les personnes qui ont déjà pris le TDM-1 pour l'indication à l'étude pourront prendre le T-DXd advenant son inscription. Cette population n'est pas considérée dans cet impact budgétaire et elle est difficilement estimable. Cette cohorte disparaîtra dans le temps quand le T-DXd sera largement utilisé. L'impact budgétaire présenté serait donc sous-estimé.
- b Nombre total de patientes distinctes amorçant le traitement sur 3 ans.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution relative de 10 % des parts de marché (76,5, 81 et 81 % sur 3 ans) et de la proportion d'usage des traitements de 2^e intention (69,3 %). De plus, la proportion de personnes ayant recours aux thérapies de 1^{re} intention correspond à celle observée dans des données de vie réelle (81,3 %).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 5 % des parts de marché (89,3, 94,5 et 94,5 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS et considérant la limite présentée précédemment, des coûts d'au moins 64 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du T-DXd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle au moins 913 personnes seraient traitées.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La surexpression du récepteur HER2 est associée à une forme plus agressive de la maladie. Il existe un besoin de traitements qui prolongent la vie, présentent un profil d'innocuité acceptable et maintiennent la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude DESTINY-Breast03.
- La population étudiée est relativement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Une réduction de 72 % du risque de progression ou de décès en faveur des sujets recevant le T-DXd comparativement au T-DM1, le traitement standard au Québec, a été démontrée.
- Le T-DXd prolonge la survie globale comparativement au T-DM1.
- Le profil d'innocuité du T-DXd est défavorable comparativement à celui du T-DM1, notamment en raison de la toxicité pulmonaire.
- Dans cette étude, le T-DXd et le T-DM1 ne semblent pas détériorer la qualité de vie des patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du T-DXd est de 9 760 \$ par cycle de traitement de 21 jours. Il est supérieur à celui du T-DM1 (5 200 \$).
- Une analyse coût-utilité comparant le T-DXd au T-DM1 a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Le RCU le plus vraisemblable est de 270 953 \$ et varie de 198 645 à 272 590 \$/QALY gagné.
- Pour obtenir un RCU de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix soumis inférieur de 86 et 66 %, respectivement, doit être présumé. Notons que le comparateur avait été jugé non efficient et qu'il a fait l'objet d'ententes d'inscription (rapport annuel du MSSS).

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- L'accès aux imageries nécessaires au suivi des maladies pulmonaires interstitielles constitue un enjeu dans certains centres hospitaliers.
- Des coûts d'au moins 64 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les 3 premières années suivant l'inscription du T-DXd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse voulant qu'au moins 913 patientes l'auraient reçu sur 3 ans. Il est important de mentionner que les personnes qui ont déjà pris le T-DM1 pour l'indication à l'étude pourront prendre le T-DXd à une intention ultérieure advenant son inscription. Cette population n'est pas considérée dans cet impact budgétaire, ce qui pourrait l'accroître grandement au cours des 1^{res} années d'inscription.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Enhertu^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) après l'échec d'au moins 1 traitement anti-HER2.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Comparativement au trastuzumab emtansine (T-DM1), le traitement standard au Québec, le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) prolonge la survie sans progression et la survie globale. L'ampleur des bénéfices est importante, selon les membres.
- L'innocuité du T-DXd est défavorable comparativement au T-DM1, mais les membres estiment que les bénéfices surpassent les enjeux liés à la toxicité. Considérant les enjeux d'accès aux imageries, la fréquence des maladies pulmonaires interstitielles demeure préoccupante.
- Les membres considèrent que le T-DXd et le T-DM1 ne semblent pas détériorer la qualité de vie des patients.
- Les membres sont d'avis que le T-DXd répond partiellement au besoin de santé énoncé.
- Comparativement au T-DM1, les membres sont d'avis que le ratio coût-utilité incrémental du T-DXd est élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Notons que le T-DM1 n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation ([INESSS 2014](#)).
- Il est mentionné par les membres que l'inscription du T-DXd engendrerait des coûts

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

additionnels importants sur le budget des établissements au cours des 3 premières années de son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du T-DXd constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Canadian Medical Association Journal* 2022;194(17):E601-7.
- **Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et coll.** Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *New Engl J Med* 2022;386(12):1143-54.
- **Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, et coll.** 1630 Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast03, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2022;33:S196-7.
- **Diéras V, Miles D, Verma S, et coll.** Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732-42.
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19(1):27-39.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Guertin JR, Feeny D et Tarride JE.** Age-and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *Cmaj* 2018;190(6):E155-61.
- **Hurvitz SA, Kim SB, Wei-Pang C, et coll.** Trastuzumab Deruxtecan (T DXd) versus Trastuzumab Emtansine (T DM1) in patients with HER2+ metastatic breast cancer: subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. Présentation au *Breast Cancer Symposium*, San Antonio, 7 au 10 décembre 2021.
- **Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et coll.** Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2022S0140-6736(22)02420-5.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kadcycla^{MC} – Cancer du sein métastatique. Juin 2014. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Kadcyla_2014_06_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tukysa^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique. Septembre 2021. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2021/Tukysa_2021_09.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithme : cancer du sein. Rédigé par Mélanie Béland, Gino Boily, Jim Boulanger, Vanessa Dufour, Cathy Gosselin, Marie-Christine Paquin, Véronique Provost et Marie-Claude Roy. Québec, Qc : INESSS et GEOQ; 2020. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2021] Disponible : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme-investigation-traitement-suivi-cancer-sein-10v.21>
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:683–90.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2018;3(6):e000440.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Pernas S, Barroso-Sousa R et Tolaney SM.** Optimal treatment of early stage HER2-positive. *Cancer* 2018;124(33):4455-66.
- **Société canadienne du cancer,** Cancer du sein, Disponible à l'adresse: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics>, (consulté en octobre 2021)
- **Surveillance and End Results Program (SEER).** HR-/HER2+ Breast Cancer (Female only): SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2012-2018. Consulté en octobre 2022. Disponible : <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>
- **Swain SM, Baselga J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
- **Wan D, Villa D, Woods R, et coll.** Breast cancer subtype variation by race and ethnicity in a diverse population in British Columbia. *Clin Breast Cancer* 2016;16(3):e49-55.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).