

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Tucatinib (Tukysa)

**Indication** : En combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) localement avancé non résecable ou métastatique, notamment en présence de métastases cérébrales, chez les personnes ayant auparavant reçu, séparément ou en combinaison, le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1).

**Promoteur** : Seagen 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'un tribunal 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 Tukysa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tukysa dans le traitement du cancer du sein avancé surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) qui ne peut être retiré par chirurgie ou est au stade métastatique, notamment en présence de métastases cérébrales, sous réserve de certaines conditions.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Tukysa ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine, et si son coût est réduit.

### Quels sont les patients admissibles?

Il ne doit être remboursé que chez les patients ayant déjà été traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1) contre un cancer du sein HER2+.

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

Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent que Tukysa, en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine, retarde la progression de la maladie et prolonge la survie comparativement à un placebo, pris en combinaison avec les mêmes médicaments.

Tukysa pourrait combler des besoins importants pour les patients, notamment en prolongeant la survie.

D'après les prix accessibles au public, chez les patients visés par l'indication approuvée par Santé Canada, Tukysa 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) gagnée par rapport aux autres traitements qui sont déjà remboursés en deuxième ou en troisième intention par les régimes d'assurance médicaments publics. Les données probantes économiques indiquent que, pour que Tukysa soit rentable au seuil établi, son prix doit être réduit de 48 % s'il est utilisé en deuxième intention ou de 94 % en troisième intention.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Tukysa devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 244 millions de dollars sur trois ans.

## Autres renseignements

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

Le cancer du sein HER2 surexprime la protéine HER2 et représente entre 15 % et 20 % de tous les cas de cancer du sein. Comme la protéine HER2 peut stimuler la multiplication des cellules cancéreuses, ce type de cancer peut être agressif.

### Besoins à combler en contexte de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique

Il n'y a pas de traitement efficace offert aux patients atteints de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique après l'échec thérapeutique d'autres options, en particulier les patients ayant des métastases cérébrales.

### Combien coûte Tukysa?

Le traitement par Tukysa en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine devrait coûter environ 12 216 \$ pour le premier cycle de 21 jours, puis 11 710 \$ par cycle.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de Tukysa en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine dans le traitement du cancer du sein surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) localement avancé non résecable ou métastatique, notamment en présence de métastases cérébrales, chez les personnes ayant auparavant reçu, séparément ou en combinaison, le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1), sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

## Justification

Des données probantes tirées d'un essai clinique randomisé de phase II, mené en double insu, démontrent que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine entraîne un bénéfice clinique chez les adultes atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique, qu'ils aient ou non des métastases cérébrales, qui ont déjà été traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. L'essai HER2CLIMB montre que, comparativement à un placebo combiné au trastuzumab et à la capécitabine, le tucatinib combiné au trastuzumab et à la capécitabine est associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique sur le plan de la survie sans progression (SSP) (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié = 0,54; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,42 à 0,71;  $P < 0,00001$ ), de la SSP en présence de métastases cérébrales (RRI stratifié = 0,48; IC à 95 % de 0,34 à 0,69,  $P < 0,00001$ ) et de la survie globale (SG) (RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,50 à 0,88;  $P = 0,00480$ ). D'après les observations présentées par les groupes de défense des intérêts des patients, les patients veulent des options de traitement qui soient accessibles et abordables et qui retardent la progression de la maladie, traitent efficacement les métastases cérébrales, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine répond à certains des besoins exprimés par les patients en ce qu'il offre une option supplémentaire qui améliore la SSP et la SG et n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie, et qu'il comble un besoin de traitements pour les patients ayant des métastases cérébrales.

D'après le prix soumis par le promoteur pour le tucatinib et les prix accessibles au public pour tous les autres coûts de médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du tucatinib en traitement combiné est de 512 403 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au T-DM1 en deuxième intention, et de 381 429 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au trastuzumab et à la capécitabine en troisième intention. Le traitement à l'étude n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique, notamment ceux ayant des métastases cérébrales, ayant auparavant reçu, séparément ou en combinaison, le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Pour que le tucatinib soit considéré comme rentable au seuil établi, son prix doit être réduit soit d'au moins 48 % (en deuxième intention), soit d'au moins 94 % (en troisième intention).

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>1. Le traitement par le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine est amorcé seulement chez les adultes répondant aux trois conditions ci-dessous :</p> <p>1.1. avoir déjà reçu au moins un traitement à action générale en contexte de cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique;</p> <p>1.2. avoir déjà reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1;</p> <p>1.3. avoir un cancer HER2+ dont le statut est confirmé par HIS, par FISH ou par IHC.</p>	<p>Les données probantes tirées de l'essai HER2CLIMB démontrent que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine entraîne des améliorations importantes sur le plan de la SSP et de la SG chez les patients atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé ayant déjà été traités par le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1 (tous les trois médicaments) contre un cancer du sein et ayant déjà reçu un traitement ciblé contre HER2 en contexte de maladie avancée ou métastatique.</p> <p>Dans l'essai HER2CLIMB, le statut HER2+ de tous les patients est confirmé par HIS, par FISH ou par IHC.</p>
<p>2. Les patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	<p>La revue de l'ACMTS n'a pas permis de repérer des données probantes démontrant le bienfait du tucatinib chez les patients ayant un indice ECOG de départ supérieur à 1, ces derniers n'étant pas admis à l'essai HER2CLIMB.</p>
<p>3. Les patients ont un taux de cellules sanguines et une fonction organique suffisants.</p>	<p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes démontrant le bienfait du tucatinib chez les patients dont les paramètres hématologiques et la fonction organique sont altérés, étant donné que l'essai HER2CLIMB n'admet que les patients ayant des paramètres hématologiques ou une fonction organique adéquats.</p>
<b>Renouveau</b>	
<p>4. Le renouvellement du remboursement du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine repose sur des évaluations cliniques et radiographiques réalisées toutes les six à neuf semaines pendant six mois après l'amorce du traitement.</p>	<p>Dans l'essai HER2CLIMB, on évalue l'efficacité toutes les six semaines pendant les six premiers mois, puis toutes les neuf semaines.</p>
<b>Cessation</b>	
<p>5. Le traitement par le tucatinib doit cesser dans les éventualités suivantes :</p> <p>5.1. en cas de progression de la maladie (d'après les critères de réponse de l'IWG), le traitement combiné doit être interrompu;</p> <p>5.2. en cas d'effets toxiques inacceptables attribués au tucatinib, on peut cesser l'administration du tucatinib et poursuivre le traitement par la capécitabine et le trastuzumab.</p>	<p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes indiquant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le tucatinib après la progression de la maladie.</p> <p>Les patients qui ne sont pas en mesure de terminer le traitement par le tucatinib en raison d'effets toxiques inacceptables ne pourraient vraisemblablement pas être traités à nouveau par ce médicament.</p>
<p>6. Le traitement par le tucatinib peut se poursuivre même s'il faut cesser l'administration de la capécitabine ou du trastuzumab en raison d'effets toxiques. Cependant, le traitement par le tucatinib doit être interrompu s'il faut cesser l'administration des deux autres médicaments.</p>	<p>Cette condition reflète les critères utilisés dans l'essai HER2CLIMB.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Prescription</b>	
7. Le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine ne doit être prescrit que par des cliniciens possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein, dans des centres approuvés où peut être administrée la perfusion de trastuzumab.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.
8. Le tucatinib n'est prescrit qu'en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine aux patients admissibles.	Rien n'indique que le tucatinib procurerait un bénéfice s'il était utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements. Dans l'essai HER2CLIMB, le tucatinib est administré en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine.
<b>Prix</b>	
9. Une réduction du prix.	Le RCED du tucatinib en traitement combiné est de 512 403 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au T-DM1 en deuxième intention, et de 381 429 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au trastuzumab et à la capécitabine en troisième intention.  Pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux comparateurs pertinents, son prix doit être réduit de 48 % en deuxième intention (comparateur : T-DM1), et de 94 % en troisième intention (comparateur : trastuzumab et capécitabine).

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; FISH = hybridation in situ fluorescente; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; HIS = hybridation in situ; IHC = immunohistochimie; IWG = International Working Group; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

## 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	Considérations et conseils
1	<p>Tous les patients de l'essai HER2CLIMB ont déjà été traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Les régimes d'assurance médicaments publics mentionnent que, au Canada, le pertuzumab (en combinaison avec le trastuzumab) n'est remboursé qu'en contexte de rechute ou de maladie métastatique.</p> <p>Le CEEP reconnaît que le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu le pertuzumab dans un traitement adjuvant antérieur a un besoin clinique particulier de traitement efficace en contexte de maladie localement avancée ou métastatique. Ainsi, à l'instar des cliniciens experts, il estime que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine comble une lacune chez les patients qui : ne peuvent pas recevoir le pertuzumab ou le T-DM1 en raison de contre-indications ou d'effets toxiques, connaissent une rechute au début du traitement par le T-DM1 (en première ou en deuxième intention), et connaissent une rechute au début du traitement par le trastuzumab (en deuxième ou en troisième intention). Le CEEP mentionne qu'il serait judicieux que les régimes d'assurance médicaments publics se penchent sur la variabilité dans le remboursement du pertuzumab entre les provinces et territoires afin d'assurer un accès équitable au traitement à l'étude.</p>

Condition	Considérations et conseils
2	Même si les personnes participant à l'essai HER2CLIMB devaient avoir un indice ECOG de 0 ou 1, le CEEP estime que les cliniciens pourraient envisager le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients ayant un indice de 2. La décision reposerait alors sur le jugement clinique du médecin traitement.
4	Dans l'essai HER2CLIMB, on effectue une TDM ou une IRM toutes les six semaines pendant 24 semaines, puis toutes les neuf semaines, afin d'évaluer l'état de la maladie à l'aide des critères RECIST 1.1. Les personnes ayant des métastases cérébrales doivent être évaluées par IRM. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que l'IRM est la méthode à privilégier pour l'imagerie cérébrale. Cependant, en présence de métastases cérébrales, on peut envisager la TDM si l'IRM n'est pas possible.  Les cliniciens experts indiquent que, dans la pratique clinique, les évaluations par imagerie ont habituellement lieu tous les trois à six mois, selon le jugement clinique. Le CEEP estime que le suivi et les évaluations par imagerie peuvent être espacés à la discrétion du médecin traitant.
7	Le tucatinib et la capécitabine présentent tous deux un risque d'interaction médicamenteuse, et leur dose peut devoir être ajustée en cas d'effets toxiques; c'est pourquoi le CEEP souligne que les autorités sanitaires pourraient devoir offrir des ressources de pharmacie suffisantes pour que le traitement soit administré de façon adéquate et sécuritaire.
8	D'après l'information fournie par les régimes d'assurance, le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine, qui comprend des médicaments à administration orale et intraveineuse, devra être remboursé par l'intermédiaire de différents programmes dans la plupart des provinces et territoires. Dans certaines provinces ou certains territoires, il pourrait y avoir une franchise à payer par les patients pour le tucatinib et la capécitabine. Le CEEP souligne que, advenant la mise en œuvre du remboursement du tucatinib, les autorités sanitaires devraient rembourser le trastuzumab en troisième intention pour les patients admissibles.  Les régimes émettent des réserves quant à la complexité de l'administration orale du tucatinib et de la capécitabine : les deux médicaments sont administrés différents jours du cycle, deux fois par jour, et chaque dose compte plusieurs comprimés. Les provinces et territoires pourraient devoir mettre en place un mécanisme pour informer les patients et les aidants afin d'éviter les éventuels problèmes associés aux horaires des médicaments à administrer hors de l'hôpital et au fardeau de la médication.
9	D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire différentiel du remboursement du tucatinib en traitement combiné serait de 64 395 873 \$ la première année, de 80 786 751 \$ la deuxième année et de 99 110 926 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal total attendu de 244 293 549 \$. Il faudra donc se pencher sur la faisabilité du remboursement.

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; critères RECIST 1.1 = critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides, version 1.1; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRM = imagerie par résonance magnétique; T-DM1 = trastuzumab emtansine; TDM = tomodensitométrie

## Points de discussion

- À la lumière des observations des cliniciens experts, le CEEP reconnaît qu'il existe un besoin à combler chez les patients atteints de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique en contexte de troisième intention, étant donné qu'il n'y a actuellement pas de traitement de référence pour ces personnes si leur maladie progresse pendant le traitement de deuxième intention. Les cliniciens experts soulignent en outre que les personnes ayant des métastases cérébrales n'ont pas d'option de traitement à action générale efficace et sont souvent exclues des essais cliniques, de sorte qu'il existe un important besoin à combler chez ce sous-groupe.
- Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai clinique randomisé de phase II (HER2CLIMB), qui démontrent des améliorations importantes de la SSP et de la SG. L'amélioration de la SSP serait plus importante chez les patients ayant des métastases

cérébrales, un groupe de patients pour lesquels les options de traitement efficaces sont limitées. Les données probantes disponibles étaient l'efficacité du traitement par le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine comparativement au traitement par le trastuzumab et la capécitabine seulement, chez des patients qui sont souvent difficiles à traiter avec les options actuellement offertes dans la pratique canadienne.

- Il y a un manque de données probantes comparant directement l'efficacité clinique du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine à celle des autres traitements. D'après une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur, le traitement à l'étude pourrait être plus efficace que la capécitabine, le nératinib, le lapatinib avec la capécitabine, et le trastuzumab avec la capécitabine. Cependant, la CTI comporte plusieurs limites importantes qui teintent ses résultats d'incertitude. Plus précisément, elle inclut des études qui font état d'une hétérogénéité dans les caractéristiques des essais et des patients, n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de modificateurs de l'effet pertinents (p. ex. traitements antérieurs, intention, présence de métastases cérébrales), et invalident l'hypothèse des risques proportionnels, particulièrement dans l'analyse de la SSP. Bien que ces sources de biais suscitent de l'incertitude quant à l'ampleur des estimations dans les comparaisons entre les traitements, le CEEP et l'équipe d'examen de l'ACMTS sont d'avis qu'on peut tout de même se fier à la direction générale des estimations de la CTI. Cependant, le Comité constate aussi que plusieurs des options de traitement comprises dans la CTI ne sont actuellement pas remboursées par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement du cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique au Canada.
- Dans l'essai HER2CLIMB, on ne constate pas de différence entre le groupe tucatinib et le groupe placebo pour ce qui est de la QVLS (mesurée à l'aide du questionnaire EuroQol à cinq dimensions à cinq niveaux [EQ-5D-5L]). Somme toute, le tucatinib n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie des patients. Cependant, les résultats rapportés par les patients dans l'essai HER2CLIMB sont de nature exploratoire et présentés de façon descriptive seulement. Ainsi, on est limité dans l'interprétation des données sur la qualité de vie disponibles.
- D'après les observations présentées par les groupes de défense des intérêts des patients, les patients veulent des options de traitement accessibles et abordables qui retardent la progression de la maladie, traitent efficacement les métastases cérébrales, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie. Le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine répond à certains des besoins des patients, comme il offre une amélioration significative de la SSP et de la SG et n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie. Il vient en outre combler un besoin en offrant aux patients ayant des métastases cérébrales une option de traitement à action générale efficace et tolérable. Il se peut toutefois que l'accès à ce traitement soit entravé par des obstacles administratifs et financiers pour bon nombre de patients, étant donné que les mécanismes de financement pour les médicaments oraux diffèrent au Canada et que le tucatinib a un coût élevé. En outre, le schéma d'administration orale du tucatinib et de la capécitabine est complexe, et il faudra prévoir des ressources de pharmacie supplémentaires qui pourront fournir de l'information et des explications aux patients et aux aidants afin qu'ils administrent adéquatement les médicaments et qu'ils sachent comment surveiller les effets toxiques.
- Le CEEP se penche sur le profil d'innocuité du tucatinib et constate que, dans l'essai HER2CLIMB, les événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus et les événements indésirables graves (EIG) sont signalés chez une proportion semblable de patients dans



le groupe recevant le tucatinib et dans le groupe recevant le placebo. La plupart des EI observés sont de grades 1 ou 2, et les EI les plus souvent signalés dans le groupe tucatinib sont la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, la fatigue et les vomissements. En définitive, le CEEP convient que le tucatinib a un profil de toxicité maîtrisable.

- D'après les commentaires présentés à l'ACMTS par le Groupe consultatif provincial (GCP), le pertuzumab (avec le trastuzumab) n'est remboursé qu'en contexte de rechute ou de maladie métastatique au Canada. Le GCP souligne que les patients qui connaissent une rechute au cours d'un traitement adjuvant par le trastuzumab ou dans les six mois suivants sont admissibles au traitement par le T-DM1, mais que, dans certaines provinces et certains territoires, ils ne sont pas admissibles au remboursement du traitement par le pertuzumab et le trastuzumab. L'essai pivot ne se penche pas sur ce sous-groupe de patients, et le GCP demande des conseils sur le bienfondé d'offrir le tucatinib en traitement combiné aux patients n'ayant jamais reçu de pertuzumab en cas de progression de la maladie après le traitement par le T-DM1. L'examen ne comprend pas de données probantes démontrant l'efficacité et l'innocuité du traitement à l'étude chez les patients n'ayant pas reçu de pertuzumab dans un traitement antérieur. Cependant, le CEEP est d'avis que, en raison de la variabilité du financement du pertuzumab d'une province ou d'un territoire à l'autre, l'accès aux options de traitement pourrait ne pas être équitable partout au Canada. Les patients qui ne peuvent pas recevoir le pertuzumab ou le T-DM1 en raison de contraindications ou d'effets toxiques problématiques et ceux qui rechutent rapidement pendant la prise de T-DM1 ou de trastuzumab en contexte de traitement adjuvant bénéficieraient du traitement à l'étude. Il faudrait donc que les régimes d'assurance médicaments publics discutent de la variabilité dans les pratiques de remboursement du pertuzumab et qu'ils s'attaquent à cette variabilité afin d'assurer un accès équitable au tucatinib en traitement combiné.

## Contexte

Le tucatinib, en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine, est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, notamment en présence de métastases cérébrales, chez les personnes ayant auparavant reçu, séparément ou en combinaison, le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Le tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de la protéine HER2 offert en comprimés oraux de 50 mg et de 150 mg. La posologie autorisée par Santé Canada est de 300 mg par voie orale deux fois par jour en combinaison avec le trastuzumab (6 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse une fois tous les 21 jours) et la capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours).

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique randomisé de phase II mené chez des patients atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique;

- les observations des patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS), Rethink Breast Cancer et la Coalition CanCertitude;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des agences du cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein HER2+ avancé;
- les observations de deux groupes de cliniciens : le groupe sur le cancer du sein du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa (CCHO) et le Comité consultatif sur le cancer du sein de Santé Ontario–Action cancer Ontario (SO-ACO);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients ont présenté des observations aux fins de l'examen du tucatinib : le RCCS, Rethink Breast Cancer et la Coalition CanCertitude. L'information transmise par le RCCS provient de sondages en ligne; celle transmise par Rethink Breast Cancer provient d'un sondage en ligne et d'entrevues avec des patients; celle transmise par la Coalition CanCertitude repose sur des rapports publiés sur les statistiques de cancer du sein et de remboursement des médicaments.

Les groupes de défense des intérêts des patients font valoir que les options varient selon l'intention de traitement et les caractéristiques du patient. Le trastuzumab et le pertuzumab sont les traitements les plus souvent reçus; viennent ensuite le T-DM1, la capécitabine, le paclitaxel, le docétaxel et le traitement combiné par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Les effets secondaires les plus couramment signalés sont la fatigue, la diarrhée, la nausée et l'insomnie, qui ont toutes d'importantes répercussions sur la qualité de vie. Les groupes déplorent un manque d'options de traitement efficaces pour les patients ayant des métastases cérébrales, à qui l'on offre habituellement des traitements locaux comme la chirurgie et la radiothérapie.

Huit personnes ont déjà reçu le tucatinib, dont six ont des métastases cérébrales. Les effets secondaires les plus souvent mentionnés sont la diarrhée, la perte d'appétit, la fatigue, la nausée, le syndrome main-pied et l'éruption cutanée. En général, les patients estiment que les effets secondaires du tucatinib sont maîtrisables et qu'ils n'ont pas d'effet négatif sur leur qualité de vie. Les groupes de défense des intérêts des patients insistent sur l'importance de nouveaux traitements qui retardent la progression, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie. De plus, les patients ont grandement besoin d'autres options de traitement qui soient accessibles et abordables.

### Observations de cliniciens

#### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens consultés par l'ACMTS soulignent qu'il y a des besoins thérapeutiques à combler chez les patients atteints de cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique, étant

donné l'absence de traitement de référence efficace après une progression pendant un traitement de deuxième intention. En particulier, les patients ayant des métastases cérébrales n'ont pas d'options de traitements à action générale et sont souvent exclus des essais cliniques, de sorte qu'il existe un besoin criant chez ce groupe. Les cliniciens avancent que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine devrait être administré selon les critères d'admissibilité et le régime posologique de l'essai HER2CLIMB, principalement en troisième intention. Le tucatinib ne devrait pas être administré aux patients ayant un mauvais indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), soit un indice de 2 à 4. Cependant, les patients ayant un indice ECOG de 2 pourraient être admissibles, selon le jugement du médecin traitant. Comme le tucatinib est administré avec la capécitabine et le trastuzumab, on considère qu'il est administré en milieu extrahospitalier. Il faut cesser le tucatinib en cas de progression de la maladie ou en l'absence de bénéfice, en cas de détérioration de l'indice fonctionnel, ou en cas d'effets toxiques graves.

### Groupes de cliniciens

Nous avons reçu deux exposés de groupes de cliniciens au nom du groupe sur le cancer du sein du CCHO et du Comité consultatif sur le cancer du sein de SO-ACO. Les deux groupes soulignent que, après un traitement de première intention par une chimiothérapie à base de taxane, de trastuzumab et de pertuzumab, et un traitement de deuxième intention par le T-DM1, les personnes atteintes de cancer du sein HER2+ métastatique n'ont aucune option de référence en troisième intention. Les traitements de troisième intention peuvent varier d'une autorité sanitaire ou d'un pays à l'autre. Les deux groupes prennent aussi acte du fait que les patients ayant des métastases cérébrales ont des options de traitement limitées outre la chirurgie et la radiothérapie. Les cliniciens avancent que le tucatinib serait utilisé en troisième intention. De plus, les deux groupes reconnaissent que le traitement à l'étude répond aux besoins des patients en ce qu'il offre une efficacité supérieure chez les patients ayant ou non des métastases cérébrales.

### Observations des régimes d'assurance médicaments

Dans leurs observations, les membres du GCP soulèvent des questions concernant les comparateurs pertinents, la généralisabilité et les facteurs à considérer pour l'amorce, le renouvellement et la cessation du traitement. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS se sont penchés sur les données probantes de l'essai HER2CLIMB et sur d'autres renseignements cliniques pour répondre aux questions. Les questions et les réponses sont présentées au tableau 3.

**Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>Dans la plupart des provinces et territoires canadiens, le traitement combiné par le trastuzumab et la capécitabine (comparateur de l'essai HER2CLIMB) n'est pas une option remboursée après le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1.</p> <p>Les traitements financés dans ce contexte sont la capécitabine (en monothérapie) et différentes options de chimiothérapie.</p> <p>Quelles sont l'efficacité et la tolérabilité comparatives du traitement à l'étude et de la chimiothérapie seule?</p>	<p>Cet examen de l'ACMTS n'a pas relevé de données probantes directes comparant le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine à la chimiothérapie seule; ainsi, les cliniciens experts soulignent que l'efficacité et l'innocuité comparatives du traitement à l'étude et des schémas de chimiothérapie offerts sont teintées d'incertitude. Cependant, d'après les données probantes indirectes limitées examinées, le traitement à l'étude serait vraisemblablement plus efficace que la chimiothérapie seule. Il pourrait y avoir davantage d'effets toxiques à prendre en considération avec le tucatinib en traitement combiné qu'avec la chimiothérapie seule, notamment la diarrhée, le syndrome main-pied, la fatigue, la nausée ou les vomissements, l'élévation des enzymes hépatiques ainsi que la cardiotoxicité (risque faible).</p>
<p>Certaines autorités sanitaires remboursent le traitement combiné par le lapatinib et la capécitabine chez les patients dont la maladie progresse après un traitement à base de trastuzumab.</p> <p>Ce traitement combiné est-il un comparateur pertinent au traitement à l'étude? Si oui, quelles sont leur efficacité et leur tolérabilité comparatives?</p>	<p>Les cliniciens experts conviennent du fait que le traitement combiné par le lapatinib et la capécitabine est un comparateur pertinent au traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine. Cependant, il n'existe pas de données probantes comparant directement ces deux schémas.</p> <p>Les cliniciens experts soulignent que le choix de comparateur (trastuzumab et capécitabine) dans l'essai HER2CLIMB s'appuie sur l'essai CEREBREL, qui comparait le traitement par le lapatinib et la capécitabine au traitement par le trastuzumab et la capécitabine. Les comparaisons indirectes entre les essais HER2CLIMB et CEREBREL laissent entendre que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine pourrait être supérieur au traitement par le lapatinib et la capécitabine sur le plan de la SSP et de la SG. Les cliniciens experts s'attendent à ce que la fréquence de la diarrhée et de la nausée soit inférieure ou égale avec le tucatinib en traitement combiné, étant donné que ces effets sont plus courants avec le lapatinib et la capécitabine qu'avec le trastuzumab et la capécitabine. De façon générale, le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que, sans données probantes comparatives directes rigoureuses, l'efficacité et la tolérabilité comparatives de chaque schéma thérapeutique demeurent incertaines.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Tous les patients de l'essai HER2CLIMB ont déjà été traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Au Canada, le pertuzumab (avec le trastuzumab) n'est remboursé qu'en contexte de rechute ou de maladie métastatique. Dans certaines provinces et certains territoires, les patients qui connaissent une rechute pendant un traitement adjuvant par le trastuzumab ou dans les six mois suivants sont admissibles au traitement par le T-DM1, mais pas au traitement combiné par le pertuzumab et le trastuzumab. Ainsi, ce sous-groupe de patients n'est pas représenté dans la population de l'essai HER2CLIMB.</p> <p>L'admissibilité au traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine devrait-elle être limitée aux patients ayant déjà reçu le T-DM1, le trastuzumab et le pertuzumab?</p>	<p>Les cliniciens experts jugent que l'admissibilité au traitement à l'étude devrait être limitée aux patients ayant déjà reçu le T-DM1, le trastuzumab et le pertuzumab, conformément aux critères d'admissibilité de l'essai HER2CLIMB.</p> <p>Cependant, malgré l'absence de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité du tucatinib en traitement combiné chez les patients n'ayant pas reçu de pertuzumab dans un traitement antérieur, le CEEP reconnaît que ce sous-groupe a un besoin clinique précis de traitement efficace en contexte de maladie localement avancée ou métastatique. Il s'accorde donc avec les cliniciens experts pour dire que le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine comblerait une lacune thérapeutique pour les patients qui ne peuvent pas recevoir le pertuzumab ou le T-DM1 en raison de contre-indications ou d'effets toxiques et pour les patients qui connaissent une rechute précoce au cours d'un traitement adjuvant par le T-DM1 ou le trastuzumab. Les régimes d'assurance médicaments devraient se pencher sur la variabilité dans le financement du pertuzumab entre les provinces et territoires afin de faciliter l'accès équitable au traitement à l'étude.</p>
<p>L'essai HER2CLIMB exclut les patients ayant déjà reçu de la capécitabine ou un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant HER2 (sauf si le traitement a pris fin plus de 12 mois avant l'essai).</p> <p>Les patients ayant déjà reçu le lapatinib seraient-ils admissibles au traitement à l'étude?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts estiment que les patients ayant déjà reçu la capécitabine en contexte de maladie métastatique ne devraient pas recevoir le traitement à l'étude. Cependant, au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, les autorités sanitaires devraient se pencher sur le besoin limité dans le temps d'offrir le traitement à l'étude aux patients qui y seraient autrement admissibles, qui sont en traitement par la capécitabine en monothérapie et dont la maladie n'a pas progressé.</p> <p>Dans l'essai HER2CLIMB, le traitement antérieur par le lapatinib est permis s'il a pris plus de 12 mois avant l'amorce des traitements examinés. C'est pourquoi le CEEP juge que les patients ayant reçu du lapatinib pourraient être admissibles au tucatinib en traitement combiné, pourvu que le traitement se soit terminé (ou ait été interrompu) au moins 12 mois avant l'amorce du traitement.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>L'essai HER2CLIMB comprend des patients ayant des métastases cérébrales.</p> <p>Chez ces patients, quelles sont l'efficacité et la tolérabilité comparatives du traitement à l'étude et des comparateurs actuellement remboursés (p. ex. chimiothérapie)?</p>	<p>Les cliniciens experts mentionnent qu'il n'y a pas de comparaison directe entre le traitement à l'étude et le traitement combiné par le lapatinib et la capécitabine ou la chimiothérapie seule.</p> <p>Les cliniciens experts font savoir que la plupart des agents chimiothérapeutiques utilisés à l'heure actuelle chez les patients ayant des métastases cérébrales pénètrent mal le SNC. Ainsi, ils jugent que le traitement à l'étude serait une option plus raisonnable que la chimiothérapie seule.</p> <p>Dans l'essai HER2CLIMB, le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine offre un bénéfice statistiquement significatif d'importance clinique sur le plan de la SSP par rapport au traitement combiné par le trastuzumab et la capécitabine chez les patients ayant des métastases cérébrales; dans l'essai CEREBEL, la SSP des patients ayant des métastases cérébrales n'est pas statistiquement différente selon qu'ils ont reçu le lapatinib et la capécitabine ou le trastuzumab et la capécitabine. Étant donné qu'on sait que le lapatinib a une activité sur le SNC, les cliniciens experts jugent qu'il est difficile de présumer que le tucatinib en traitement combiné serait supérieur au traitement par le lapatinib et la capécitabine chez le sous-groupe de patients ayant des métastases cérébrales.</p>
<p>Le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine serait utilisé après le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1.</p> <p>Serait-il approprié d'offrir le traitement à l'étude aux patients recevant un traitement à action générale (p ex. la capécitabine) qui satisferaient autrement les critères de l'essai HER2CLIMB, en l'absence de signe de progression de la maladie ou d'intolérance au médicament?</p>	<p>Les cliniciens experts conviennent qu'il serait approprié d'offrir le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine à ces patients. Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement visant ce traitement, les autorités sanitaires devraient se pencher sur le besoin limité dans le temps d'offrir le traitement aux patients admissibles qui reçoivent un traitement à action générale (p. ex. la capécitabine) et dont la maladie n'a pas progressé.</p>
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
<p>Dans l'essai HER2CLIMB, on évalue l'état de la maladie par TDM ou par IRM selon les critères RECIST 1.1 toutes les six semaines pendant 24 semaines, puis toutes les neuf semaines. Les patients ayant des métastases cérébrales doivent être évalués par IRM.</p> <p>En pratique, quelles sont la modalité et la fréquence les plus appropriées pour évaluer l'état de la maladie chez les patients recevant le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine? Est-ce que tous les patients ayant des métastases cérébrales devraient être évalués par IRM plutôt que par TDM?</p>	<p>Pour évaluer l'état de la maladie d'un patient, les patients peuvent subir une TDM, avec ou sans scintigraphie osseuse, en plus de l'évaluation clinique.</p> <p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que l'IRM est la méthode à privilégier pour l'imagerie cérébrale. Cependant, en présence de métastases cérébrales, on peut envisager la TDM si l'IRM n'est pas possible.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent que, dans la pratique clinique, les évaluations par imagerie ont habituellement lieu tous les trois à six mois, selon le jugement clinique. Le CEEP estime que le suivi peut être espacé à la discrétion du médecin traitant.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Dans l'essai HER2CLIMB, s'il y a progression de l'atteinte cérébrale seulement, les patients peuvent poursuivre le traitement à l'étude après un traitement local (p. ex. radiothérapie, chirurgie).</p> <p>Dans la pratique, dans quels contextes un patient demeurerait-il admissible au traitement par le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine malgré la progression confirmée de la maladie?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent du fait que les patients qui connaissent une progression dans une lésion cérébrale isolée qui pourrait être traitée de façon locale (par radiothérapie ou par chirurgie) pourraient poursuivre le traitement par le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine après le traitement local.</p>
<p>Dans l'essai HER2CLIMB, les patients ayant cessé soit la capécitabine ou le trastuzumab (mais pas les deux) poursuivent le traitement par le tucatinib. Ceux ayant cessé soit le tucatinib soit la capécitabine et le trastuzumab sont exclus de l'étude.</p> <p>Dans la pratique, les critères d'arrêt de l'essai HER2CLIMB seraient-ils raisonnables?</p>	<p>De façon générale, les critères d'arrêt de l'essai HER2CLIMB sont raisonnables. Cependant, dans certains cas, les patients pourraient devoir cesser le tucatinib en raison d'effets toxiques, et les cliniciens pourraient choisir de poursuivre le traitement par le trastuzumab et la capécitabine. Les cliniciens experts insistent sur le fait que le choix de poursuivre le traitement par le trastuzumab et la capécitabine devrait être laissé à la discrétion du médecin traitant, qui pèserait les risques et les bienfaits de l'arrêt de chaque traitement.</p> <p>Les cliniciens experts reconnaissent que, en cas de progression de la maladie, on devrait habituellement envisager un autre schéma thérapeutique pour le patient.</p>
<p>Le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine serait utilisé après le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1.</p> <p>Serait-il approprié d'offrir le traitement à l'étude aux patients recevant un traitement à action générale (p ex. la capécitabine) qui satisferaient autrement les critères de l'essai HER2CLIMB, en l'absence de signe de progression de la maladie ou d'intolérance au médicament?</p>	<p>Les cliniciens experts conviennent qu'il serait approprié d'offrir le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine à ces patients.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>Le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine ajouterait des doses de trastuzumab pour une population chez qui ce médicament n'est actuellement pas remboursé. Il s'ensuivra une augmentation de l'utilisation des ressources du système de santé (temps d'occupation du fauteuil, préparations stériles).</p> <p>L'administration par le patient du tucatinib et de la capécitabine par voie orale est complexe, comme les deux médicaments sont pris différentes journées du cycle, qu'il s'agit d'une posologie deux fois par jour et que les patients doivent prendre plus d'un comprimé par médicament par dose.</p>	<p>Les provinces et territoires devraient mettre en place un mécanisme pour informer les patients et les aidants afin d'éviter les éventuels problèmes associés aux horaires des médicaments à administrer hors de l'hôpital et au fardeau de la médication.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Le traitement combiné par le tucatinib, le trastuzumab et la capécitabine comprend des médicaments à prise orale et des médicaments qui s'administrent par voie intraveineuse, qui, dans la plupart des provinces et territoires, sont remboursés par différents mécanismes. Il se peut que les patients aient à payer une franchise pour le tucatinib et la capécitabine dans certaines provinces et certains territoires.</p>	<p>Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du tucatinib, les provinces et territoires devraient rembourser le trastuzumab chez les patients admissibles au traitement à l'étude.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Les patients ayant un indice ECOG supérieur à 1 sont exclus de l'essai HER2CLIMB.</p> <p>Avec quels indices fonctionnels serait-il approprié d'avoir recours au tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine?</p>	<p>L'essai HER2CLIMB admet les patients ayant un indice ECOG de 0 ou de 1, et les cliniciens experts sont d'accord qu'il s'agit de la population chez qui le traitement à l'étude serait le plus approprié.</p> <p>Même si les personnes participant à l'essai HER2CLIMB devaient avoir un indice ECOG de 0 ou 1, le CEEP estime que les cliniciens pourraient envisager le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients ayant un indice de 2. La décision reposerait alors sur le jugement clinique du médecin traitement.</p>
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Le tucatinib se vend en flacons de 60 comprimés de 50 mg et de 150 mg; on trouve aussi des flacons de 120 comprimés de 150 mg. La monographie précise que « Une cartouche de dessiccateur de 2 g renfermant du gel de silice est placée avec les comprimés dans chaque flacon. Dispenser dans le conditionnement d'origine uniquement. Ne pas jeter le dessiccateur. Remettre soigneusement le bouchon après chaque ouverture. Jeter tous les comprimés non utilisés 3 mois après l'ouverture du flacon. »</p> <p>Étant donné que le tucatinib doit être dispensé dans son conditionnement d'origine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Y aurait-il un risque de perte s'il fallait modifier la posologie?</li> <li>• Le médicament ne peut être fourni au patient dans un emballage-coque renfermant la dose nécessaire, et il s'agit d'un traitement combiné comprenant plusieurs médicaments. Pourrait-il y avoir confusion sur la dose souhaitée, et donc risque d'erreur d'administration?</li> </ul>	<p>Les provinces et territoires pourraient devoir déployer des ressources de pharmacie supplémentaires qui pourront fournir de l'information et des explications aux patients et aux aidants afin de veiller à ce que le schéma soit administré de façon exacte et sécuritaire.</p>
<p>La détermination du statut relatif à HER2 fait partie de la prise en charge habituelle du cancer du sein dans toutes les provinces et tous les territoires au Canada.</p>	<p>Aucun test compagnon n'est requis pour la mise en œuvre d'une recommandation de financement du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine.</p>



Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Aspects systémique et économique</b>	
<p>Ce traitement combiné a un coût élevé par cycle par patient et aura donc un impact budgétaire considérable.</p> <p>Outre les coûts additionnels pour le tucatinib, le traitement comprend l'utilisation du trastuzumab dans une nouvelle intention (dans laquelle il n'est actuellement pas remboursé par la plupart des autorités sanitaires) et pourrait entraîner une augmentation du recours à la capécitabine ou de la durée de traitement par ce médicament.</p> <p>D'après le prix courant proposé, le coût quotidien du tucatinib serait le même que la dose soit de 300 mg deux fois par jour ou de 250 mg deux fois par jour.</p>	<p>Les provinces et territoires devront se pencher sur les problèmes de faisabilité et d'équité entourant le remboursement du traitement à l'étude au moment de la mise en œuvre d'une recommandation à cet effet.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; critères RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; T-DM1 = trastuzumab emtansine

## Données probantes cliniques

### Essais cliniques

#### Description des études

Un essai clinique randomisé de phase II, multicentrique, multinational et mené en double insu satisfait aux critères du protocole de la revue systématique de l'ACMTS. L'essai HER2CLIMB se penche sur l'efficacité et l'innocuité du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine comparativement à celles d'un placebo en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine, qui seront ci-après désignés groupe tucatinib et groupe placebo. Les patients admissibles sont les adultes atteints de cancer du sein avancé dont le statut HER2+ a été confirmé par immunohistochimie, hybridation in situ ou hybridation in situ fluorescente. Les patients doivent avoir déjà reçu le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1, avoir une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) et avoir un indice ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant des métastases cérébrales sont aussi admis. La présence de métastases cérébrales est évaluée par un chercheur à l'aide des antécédents médicaux et d'une IRM avec produit de contraste réalisée au moment de la sélection. Cet essai international est mené dans 15 pays et 155 centres, et comprend 38 patients du Canada. En tout, après la répartition aléatoire, 410 patients se retrouvent dans le groupe tucatinib et 202 dans le groupe placebo. La répartition aléatoire est stratifiée selon les éléments suivants : présence de métastases cérébrales (oui ou non), indice ECOG (0 ou 1) et région géographique (États-Unis, Canada ou reste du monde).

Voici la posologie de chaque médicament du groupe tucatinib :

- Le tucatinib (300 mg) est administré deux fois par jour par voie orale.
- La capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>) est administrée deux fois par jour par voie orale les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.
- Le trastuzumab est administré par voie intraveineuse à une dose d'attaque de 8 mg/kg, puis à une dose de 6 mg/kg une fois tous les 21 jours, sauf dans des circonstances

particulières où le médicament doit être administré toutes les semaines pour compenser des modifications apportées au calendrier. On peut alors recourir à une dose hebdomadaire (tous les 7 jours) de 2 mg/kg, mais seulement lorsque la perfusion a dû être retardée et que des perfusions hebdomadaires sont nécessaires pour retrouver des cycles de 21 jours, après discussion avec un surveillant médical.

- L'administration sous-cutanée du trastuzumab est autorisée; le médicament est alors administré à une dose fixe de 600 mg, sans dose d'attaque, toutes les trois semaines, étant donné que l'administration hebdomadaire n'est pas permise. Le passage de l'administration intraveineuse à l'administration sous-cutanée est autorisé dans l'essai.
- Si les autorités de réglementation nationales ont approuvé un biosimilaire du trastuzumab, à administration intraveineuse ou sous-cutanée, ce biosimilaire peut être utilisé si le chercheur le juge approprié.

Dans le groupe placebo, les posologies sont les mêmes, mais les comprimés de tucatinib sont remplacés par des comprimés de placebo. Le traitement se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, à la progression de la maladie, au retrait du consentement ou à la fin de l'étude.

Le critère d'évaluation principal est la SSP. Les critères d'évaluation secondaires importants faisant partie du plan d'analyse statistique hiérarchique sont la SSP chez les patients ayant des métastases cérébrales et la SG. L'essai se penche aussi sur d'autres critères d'évaluation secondaires et sur des critères exploratoires, comme le taux de réponse objective (TRO), la SSP évaluée par le chercheur, la durée de réponse et la QVLS évaluée selon le questionnaire EQ-5D-5L.

Dans l'essai HER2CLIMB, les caractéristiques de départ sont généralement bien équilibrées entre les deux groupes d'intervention, à la fois dans la population en intention de traiter (ITT) (N = 612) et dans la population en intention de traiter utilisée pour l'analyse de la SSP (ITT-SSP) (N = 480); les caractéristiques de départ sont également semblables entre les populations. Dans la population en ITT, l'âge moyen est de 54 ans, et la plupart des patients (> 80 %) ont moins de 65 ans. La plupart sont de race blanche (74 %) et viennent des États-Unis (54 %) ou du reste du monde (40 %). Des proportions relativement égales de patients ont un indice ECOG de 0 (48 %) et de 1 (51 %). La majorité des patients ont une maladie métastatique (≥ 99 %); la tumeur est porteuse d'au moins un récepteur hormonal (61 %) ou n'en est pas porteuse (38 %). En tout, 98 % des patients ont des métastases ailleurs qu'au SNC; les sièges métastatiques les plus courants sont les poumons (49 %), les os (55 %) et le foie (36 %). En outre, 48 % des patients présentent des métastases cérébrales. Parmi tous les patients dans les deux groupes d'intervention, le nombre de traitements antérieurs moyen est de quatre; le nombre de traitements antérieurs moyen en contexte de maladie métastatique est de trois. Conformément aux critères d'admissibilité, tous les patients ont déjà reçu le trastuzumab et le T-DM1, et 99 % ont aussi déjà reçu le pertuzumab.

## Efficacité

Les principaux résultats d'efficacité de l'essai HER2CLIMB sont déclarés d'après une date de fin de collecte de données au 4 septembre 2019, et on considère qu'il s'agit de l'analyse finale. Les résultats quant au critère d'évaluation principal (la SSP : RRI stratifié = 0,54; IC à 95 % de 0,42 à 0,71; test de Mantel-Haenszel stratifié,  $P < 0,00001$ ) et aux critères d'évaluation secondaires importants (la SSP chez les patients ayant des métastases cérébrales : RRI stratifié = 0,48; IC à 95 % de 0,34 à 0,69; test de Mantel-Haenszel stratifié,  $P < 0,00001$ ; et la SG : RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,50 à 0,88; test de Mantel-Haenszel stratifié,  $P = 0,00480$ )

laissent entrevoir une amélioration statistiquement significative chez les patients du groupe tucatinib par rapport à ceux du groupe placebo. Le TRO est aussi considéré comme un critère d'évaluation secondaire, et il appuie les constatations des analyses principale et secondaires importantes, soit l'efficacité supérieure du tucatinib en traitement combiné. Une analyse ultérieure est réalisée par le promoteur; elle offre 15,6 mois supplémentaires de suivi. Cette analyse offre des données mises à jour sur la SG et la SSP évaluées chez l'ensemble des patients soumis à la répartition aléatoire. Les résultats appuient toujours la supériorité du trastuzumab en traitement combiné par rapport au placebo en traitement combiné. Les évaluations réalisées ultérieurement ne font pas l'objet d'une analyse statistique en bonne et due forme; elles doivent donc être considérées comme descriptives. En ce qui concerne les données sur la QVLS, on ne note aucune différence entre les groupes pour ce qui est du score au questionnaire EQ-5D-5L.

### Innocuité

La date de fin de collecte de données sur l'innocuité est le 4 septembre 2019. En général, les patients du groupe tucatinib sont plus nombreux que ceux du groupe placebo à signaler des EI. Les EI les plus courants, tous grades confondus, dans le groupe tucatinib et dans le groupe placebo, sont la diarrhée (80,9 % comparativement à 53,3 %), le syndrome main-pied (63,4 % et 52,8 %), la nausée (58,4 % versus 43,7 %), fatigue (45,0 % et 43,1 %) et les vomissements (35,9 % et 25,4 %); cependant, la proportion de patients subissant ces EI est supérieure dans le groupe tucatinib. Au total, 223 patients (55,2 %) du groupe tucatinib connaissent un EI de grade 3 ou plus, comparativement à 96 patients (48,7 %) du groupe placebo. Dans les deux groupes, les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents sont le syndrome main-pied (13,1 % et 9,1 %) et la diarrhée (12,9 % et 8,6 %). Une analyse ajustée selon la durée d'exposition au risque (*time-at-risk exposure-adjusted analysis*) est réalisée pour les EI de grade 3 ou plus que sont le syndrome main-pied, la diarrhée et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST), le but étant de tenir compte de la durée d'exposition au traitement, qui est plus longue chez les patients du groupe tucatinib que chez ceux du groupe placebo. Après l'ajustement, l'incidence brute des EI de grade 3 ou plus de syndrome main-pied (13,1 % et 9,1 %), de diarrhée (12,9 % et 8,6 %) ainsi que d'élévation de l'ALT (5,4 % et 0,5 %) et de l'AST (4,5 % et 0,5 %) est plus élevée dans le groupe tucatinib que dans le groupe placebo; pour ces EI, les taux d'incidence ajustés selon la durée d'exposition au risque par 100 personnes-années sont respectivement de 21 et 19, de 21 et 17, de 8 et 1, et de 7 et 1. Des EI graves (EIG) sont signalés chez des proportions de patients semblables dans le groupe tucatinib et dans le groupe placebo (25,7 % et 26,9 %). Des EI de grade 5 surviennent chez 8 patients (2,0 %) du groupe tucatinib et 6 patients (3,0 %) du groupe placebo.

### Évaluation critique

L'essai HER2CLIMB est un essai clinique randomisé de phase II multicentrique, international, menée en double insu contre placebo. Les caractéristiques cliniques et démographiques de départ sont équilibrées entre les groupes d'intervention, globalement et dans différentes populations d'analyse importantes (populations en ITT et en ITT-SSP). La répartition aléatoire est stratifiée selon la présence de métastases cérébrales (oui ou non), l'indice ECOG (0 ou 1) et la région géographique (États-Unis, Canada ou reste du monde). Cette stratification aide à veiller à la comparabilité des groupes d'intervention de l'analyse par sous-groupes selon les facteurs préétablis. Le promoteur décrit également une répartition aléatoire employant un biais (*biased-coin assignment*) visant à prévenir les déséquilibres entre les groupes d'intervention et entre les sous-groupes à tout niveau hiérarchique (dans l'ensemble et selon chaque facteur de stratification).

L'essai HER2CLIMB démontre une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP chez les patients traités dans le groupe tucatinib comparativement à ceux du groupe placebo. De façon générale, les analyses par sous-groupes semblent aussi favorables au traitement par le tucatinib. Cependant, soulignons que, bien que les sous-groupes utilisés dans cette analyse soient prédéfinis, les analyses ne sont pas soumises à un ajustement en raison de comparaisons multiples et n'ont pas la puissance nécessaire pour détecter des différences; les résultats pourraient être imprécis, vu les vastes intervalles de confiance. L'absence d'ajustement des analyses par sous-groupes pourrait augmenter le risque d'erreur de type I, et donc la probabilité de détecter un effet thérapeutique alors qu'il n'y en a pas. Le promoteur effectue une analyse ultérieure offrant 15,6 mois de suivi supplémentaires (pour un suivi total de 29,7 mois pour les patients du groupe tucatinib et de 29,4 mois pour ceux du groupe placebo) et générant des données additionnelles sur l'efficacité (SG, SSP) et l'innocuité. Après l'analyse primaire, l'insu est levé et les évaluations de la SSP sont réalisées par le chercheur. Les résultats de l'analyse ultérieure concordent avec ceux de l'analyse primaire, pour laquelle l'insu est préservé et dans laquelle la SSP est évaluée par examen central indépendant en insu.

Il se peut que le choix de traitements ultérieurs influe sur l'évaluation de l'efficacité sur le plan de la SG, cette évaluation comprenant des patients qui ont reçu des traitements ultérieurs. En tout, 202 patients (69,2 %) du groupe tucatinib et 139 patients (79,4 %) du groupe placebo ont reçu des traitements anticancéreux après l'étude. On constate des différences disproportionnées entre les groupes pour ce qui est du type de traitement reçu, les patients du groupe placebo étant plus nombreux à avoir reçu des anticorps (57,1 % comparativement à 50,0 % dans le groupe tucatinib) et des ITK (24,0 % et 16,8 %) ciblant HER2, et le trastuzumab (12,2 % et 5,4 %), alors que les patients du groupe tucatinib sont plus nombreux à recevoir le trastuzumab et une chimiothérapie (20,8 % comparativement à 15,8 % dans le groupe placebo). On s'attend à ce que les différences pour ce qui est des traitements ultérieurs introduisent un biais dans l'analyse de l'efficacité sur le plan de la SG et d'autres critères d'évaluation. Il est cependant difficile de prévoir l'importance et la direction de ce biais.

Les traitements de première intention de référence pour les patients atteints de cancer du sein métastatique sont le pertuzumab avec le trastuzumab et un taxane, suivi par le pertuzumab avec le trastuzumab. En deuxième intention, ces patients peuvent recevoir le T-DM1. D'après les critères d'admissibilité de l'essai HER2CLIMB, les patients doivent avoir reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Ainsi, la population de patients de l'essai HER2CLIMB reflète vraisemblablement les patients de la population canadienne ayant suivi les algorithmes de traitement en vigueur au pays. Il n'est pas nécessaire que le trastuzumab, le T-DM1 et le pertuzumab aient été administrés en contexte de maladie métastatique. Cependant, la plupart des patients ont reçu les trois agents dans ce contexte; certains ont reçu ces agents en contexte néoadjuvant ou adjuvant et métastatique; quelques personnes ont reçu les trois agents en contexte de traitement néoadjuvant ou adjuvant. Le promoteur mentionne que le paysage des traitements contre le cancer du sein HER2+ a changé drastiquement depuis la fin du recrutement des patients pour l'essai HER2CLIMB. À ce moment, le T-DM1 n'était autorisé et utilisé qu'en contexte de maladie métastatique; cependant, il a depuis été autorisé en contexte adjuvant. Presque tous les patients participant à l'essai HER2CLIMB (> 98 %) ont reçu le T-DM1 en contexte métastatique seulement. On s'attend à ce que, dans la pratique clinique, une proportion supérieure de patients ait reçu le T-DM1 dans un contexte autre que métastatique.

Dans la monographie approuvée par Santé Canada, le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine est indiqué chez les patients ayant reçu au moins une thérapie dirigée contre HER2 en contexte de maladie métastatique. Le paysage des traitements des personnes atteintes de cancer du sein métastatique est complexe et a changé avec l'arrivée de nouveaux traitements ciblant HER2, comme le pertuzumab et le T-DM1. Les patients de l'essai HER2CLIMB ont reçu en moyenne trois traitements en contexte métastatique, et le promoteur confirme que tous les patients ont déjà reçu au moins un traitement dans ce contexte. Ainsi, il serait approprié, étant donné les changements au paysage des traitements en contexte métastatique et les caractéristiques des patients de l'essai HER2CLIMB, que le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine soit utilisé chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement ciblé contre HER2 en contexte métastatique.

Les critères d'admissibilité de l'essai HER2CLIMB exigent le traitement antérieur par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1, soit séparés ou en combinaison, et la plupart des patients (> 90 %) ont reçu les trois agents. Les nombres médian et moyen de traitements reçus par les patients sont de 4, et la plupart des patients ont reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1 soit en contexte métastatique, soit en contexte métastatique et néoadjuvant ou adjuvant. Ainsi, les patients auraient reçu le tucatinib en traitement combiné en contexte de deuxième intention ou ultérieur. Il pourrait ne pas être raisonnable de proposer le recours à ce traitement en première intention contre un cancer du sein métastatique, étant donné qu'il ne cette pratique n'est pas étayée par des données probantes. D'après les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS et des groupes de cliniciens canadiens qui se sont exprimés dans le cadre de cette demande d'examen, le traitement à l'étude serait vraisemblablement utilisé en troisième intention.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

Le promoteur présente une comparaison de traitements indirecte (CTI) se penchant sur l'efficacité du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine et celle de comparateurs pertinents, notamment le lapatinib avec la capécitabine, le margétuximab avec la capécitabine, le nélatinib, le nélatinib avec la capécitabine, le pertuzumab avec le trastuzumab et la capécitabine, le trastuzumab avec la capécitabine, la capécitabine, le T-DM1 et le T-DM1 avec la capécitabine, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique HER2+ ayant reçu au moins un traitement antérieur. La CTI est menée à l'aide d'une métaanalyse en réseau (MR) comprenant 14 essais de phases II et III repérés par une analyse documentaire systématique.

### Efficacité

Sur le plan de la SSP, les résultats de la MR laissent entendre que le tucatinib en traitement combiné est plus efficace que la capécitabine en monothérapie (RRI = 0,33; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,23 à 0,47;  $P < 0,0001$ ), le nélatinib (RRI = 0,47; ICr à 95 % de 0,30 à 0,71;  $P = 0,0007$ ), le lapatinib avec la capécitabine (RRI = 0,55; ICr à 95 % de 0,40 à 0,76;  $P = 0,0003$ ), le trastuzumab avec la capécitabine (RRI = 0,53; ICr à 95 % de 0,42 à 0,68;  $P < 0,0001$ ) et le pertuzumab avec le trastuzumab et la capécitabine (RRI = 0,65; ICr à 95 % de 0,47 à 0,90;  $P = 0,0110$ ). Il ne semble pas y avoir de différence entre le traitement à l'étude et le margétuximab avec la capécitabine, le nélatinib avec la capécitabine, le T-DM1 et le T-DM1 avec la capécitabine.

Quant à la SG, selon la MR, le tucatinib en traitement combiné serait supérieur à la capécitabine en monothérapie (RRI = 0,45; ICr à 95 % de 0,27 à 0,77; P < 0,0017), au nératinib (RRI = 0,47; ICr à 95 % de 0,27 à 0,80; P = 0,0073), au lapatinib avec la capécitabine (RRI = 0,59; ICr à 95 % de 0,41 à 0,83; P = 0,0030) et au trastuzumab avec la capécitabine (RRI = 0,66; ICr à 95 % de 0,50 à 0,88; P = 0,0040). Il ne semble pas y avoir de différence entre le traitement à l'étude et le margétuximab avec la capécitabine, le nératinib avec la capécitabine, le pertuzumab avec le trastuzumab et la capécitabine et le T-DM1.

Enfin, sur le plan du TRO, le tucatinib en traitement combiné est supérieur à la capécitabine (RRI = 0,90; ICr à 95 % de 0,48 à 1,31; P < 0,0001), au nératinib (RRI = 0,82; ICr à 95 % de 0,29 à 1,33; P = 0,0010) et au trastuzumab avec la capécitabine (RRI = 0,39; ICr à 95 % de 0,18 à 0,60; P = 0,003). Il ne semble pas y avoir de différence entre le traitement à l'étude et le lapatinib avec la capécitabine, le nératinib avec la capécitabine, le pertuzumab avec le trastuzumab et la capécitabine, le T-DM1 et le T-DM1 avec la capécitabine.

### Innocuité

La CTI présentée par le promoteur ne comprend pas de comparaison quant aux effets néfastes et à l'innocuité.

### Évaluation critique

La CTI du promoteur porte sur des essais de phase II et des essais de phase III. Certains essais de phase II n'ont pas la puissance nécessaire pour détecter des différences entre les groupes d'intervention, ce qui pourrait miner la précision des estimations tirées de ces études. L'inclusion de ces études dans la CTI pourrait avoir introduit de l'incertitude dans les comparaisons effectuées au sein du réseau. En outre, les changements de traitement décrits dans les essais pourraient avoir faussé les comparaisons, comme le passage d'un traitement à l'autre diluer les estimations sur les traitements à l'étude. De plus, on note des différences entre les essais pour ce qui est des caractéristiques des patients, ce qui soulève des incertitudes quant à la comparabilité de patients des essais. Par exemple, les personnes qui reçoivent le traitement plus tard dans leur cheminement thérapeutique auront vraisemblablement un état de santé moins favorable, comme leur maladie a déjà progressé pendant plus de traitements que ceux qui reçoivent le traitement tôt. Par ailleurs, on note des différences dans l'indice ECOG, la présence de récepteurs hormonaux et la présence de métastases cérébrales. La CTI porte sur des essais publiés entre 2008 et 2020. Étant donné l'évolution des paradigmes de traitement en contexte de cancer du sein HER2+ métastatique, il est très probable que les patients des différentes études ne soient pas comparables, étant donné que le paysage du traitement influencerait sur les résultats des patients au fil du temps. On note des limites méthodologiques, étant donné que certains essais indiquent que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas satisfaite et qu'il manque de données pour tenir compte des modificateurs de l'effet pertinents.

## Autres données probantes pertinentes

### Description des études

Les résultats des analyses exploratoires sur l'efficacité intracrânienne sont décrits chez un sous-groupe de patients de l'essai pivot HER2CLIMB ayant des métastases cérébrales. Les patients sont classés comme suit :

- métastases traitées et stables (traitement local antérieur et absence de signe de progression selon l'IRM cérébrale de départ – comprend les patients traités durant la période de sélection);
- métastases traitées et en progression (traitement local antérieur, mais signes de progression de lésions existantes, de nouvelles lésions ou de lésions non traitées demeurant après le traitement selon l'IRM cérébrale de départ);
- métastases non traitées (aucun traitement local antérieur).

En tout, 198 patients du groupe tucatinib et 93 patients du groupe placebo ont des métastases cérébrales. Les interventions de l'essai HER2CLIMB ont été décrites précédemment. Le traitement par la dexaméthasone (jusqu'à concurrence de 2 mg par jour) est permis pour maîtriser les symptômes des métastases cérébrales. La majorité des patients ont plus de 65 ans (83,5 %); 60,8 % vivent en Amérique du Nord; 93,9 % ont des métastases ailleurs qu'au SNC. En ce qui concerne l'indice ECOG, 44,7 % des patients ont un indice de 0 et 55,3 %, de 1; 57,0 % des patients ont une tumeur porteuse de récepteurs hormonaux. Au début de l'essai, parmi les patients ayant des métastases cérébrales, celles-ci sont traitées et stables chez 40,2 % des patients, traitées et en progression chez 37,1 % et non traitées chez 22,7 %. La plupart des patients (70,1 %) ont reçu de la radiothérapie pour leurs métastases cérébrales; 41,9 % ont reçu une irradiation encéphalique totale, 42,6 % ont reçu une radiothérapie ciblée, et 15,8 % ont subi une chirurgie.

Les groupes d'intervention sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques de départ, outre la proportion de patients dont la tumeur présente au moins un récepteur hormonal (54,0 % dans le groupe tucatinib et 63,4 % dans le groupe placebo), de patients ayant un indice ECOG de 1 (53,5 % et 59,1 %), et des antécédents de radiothérapie ciblée (46,5 % et 34,4 %).

### Efficacité

Dans le groupe tucatinib, 40,2 % (IC à 95 % de 29,5 à 50,6) des patients ayant des métastases cérébrales, 35,0 % (IC à 95 % de 23,2 à 47,0) des patients ayant des métastases cérébrales actives, et 53,3 % (IC à 95 % de 31,4 à 71,0) des patients ayant des métastases cérébrales stables sont en SSP après un an. Ce n'est le cas d'aucune des personnes ayant des métastases cérébrales faisant partie du groupe placebo. Le RRI est de 0,32 (IC à 95 % de 0,22 à 0,48) pour le groupe tucatinib par rapport au groupe placebo pour les patients ayant des métastases cérébrales. Les résultats sont semblables si on regarde les patients ayant des métastases cérébrales actives (RRI = 0,36; IC à 95 % de 0,22 à 0,57) et ceux ayant des métastases cérébrales stables (RRI = 0,31; IC à 95 % de 0,14 à 0,67).

Parmi les patients ayant des métastases cérébrales, 70,1 % (IC à 95 % de 62,1 à 76,7) sont toujours vivants après un an (SG à un an) dans le groupe tucatinib, comparativement à 46,7 % (IC à 95 % de 33,9 à 58,4) dans le groupe placebo. Chez les patients ayant des métastases cérébrales actives, cette proportion est de 71,7 % (IC à 95 % de 61,4 à 79,7) dans le groupe tucatinib et de 41,1 % (IC à 95 % de 25,5 à 56,1) dans le groupe placebo. Chez les patients ayant des métastases cérébrales stables, on parle de 67,6 % (IC à 95 % de 53,8 à 78,0) et de 55,6 % (IC à 95 % de 34,1 à 72,6), respectivement. Ces données sur la SG à un an correspondent à un RRI de 0,58 (IC à 95 % de 0,40 à 0,85) pour les patients ayant des métastases cérébrales, de 0,49 (IC à 95 % de 0,30 à 0,80) pour ceux ayant des métastases cérébrales actives, et de 0,88 (IC à 95 % de 0,45 à 1,70) pour ceux ayant des métastases cérébrales stables.



La réponse intracrânienne est déclarée chez les patients ayant des métastases cérébrales actives et ayant des lésions intracrâniennes mesurables au début de l'étude.

## Innocuité

Les critères d'évaluation de l'innocuité ne sont pas déclarés pour le sous-groupe de patients ayant des métastases cérébrales.

## Évaluation critique

Il n'y a pas de renseignements disponibles sur les raisons ou le moment de l'arrêt du traitement dans le rapport d'analyse par sous-groupes portant sur l'efficacité intracrânienne. La proportion de patients dont la tumeur présente un récepteur hormonal et qui ont déjà reçu une radiothérapie ciblée est supérieure dans le groupe tucatinib, ce qui pourrait fausser les résultats de SSP et de SG contre le tucatinib. De plus, une proportion supérieure de patients ont reçu une radiothérapie ciblée antérieure dans le groupe tucatinib, ce qui pourrait aussi fausser les résultats contre le tucatinib. Ces analyses sont de nature exploratoire, et on ne peut conclure à une signification statistique pour les tests réalisés. Enfin, les lésions au SNC cibles sont évaluées par le chercheur, sans validation externe. Les questions sur la généralisabilité des résultats de l'essai HER2CLIMB dans son ensemble s'appliquent aussi aux analyses exploratoires décrites ici. Cette étude ou analyse exploratoire porte expressément sur les patients ayant des lésions cérébrales; ceux-ci ont été repérés par IRM, ce qui concorde avec la pratique clinique canadienne. Le trastuzumab peut s'administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée; cependant, les données probantes disponibles (article publié) ne précisent pas la voie d'administration chez les patients de l'analyse ultérieure.

## 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	Adultes atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé non résecable ou métastatique ayant auparavant reçu, séparément ou en combinaison, le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1
Traitement	Tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine (tucatinib en traitement combiné)
Prix indiqué	Tucatinib, 50 mg : 60,17 \$ le comprimé Tucatinib, 150 mg : 119,50 \$ le comprimé
Prix du traitement	Premier cycle de 21 jours : 10 038 \$ pour le tucatinib, 12 216 \$ pour le traitement combiné Cycles de 21 jours suivants : 10 038 \$ pour le tucatinib, 11 710 \$ pour le traitement combiné
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab et capécitabine</li> <li>• Lapatinib et capécitabine</li> <li>• Capécitabine en monothérapie</li> <li>• T-DM1</li> </ul>



Aspect	Description
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)
Principale source de donnée	Essai HER2CLIMB et métaanalyse en réseau
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> <li>D'après l'analyse séquentielle, les quatre traitements optimaux (sur la frontière de rentabilité) sont la capécitabine en monothérapie, le trastuzumab et la capécitabine, le T-DM1 et le tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine.</li> <li>Le RCED séquentiel du tucatinib en combinaison avec le trastuzumab et la capécitabine est de 245 096 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au T-DM1 (coûts différentiels : 42 960 \$, gain d'AVAQ différentiel : 0,18).</li> </ul>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'ampleur de l'avantage du tucatinib en traitement combiné par rapport aux comparateurs inclus est incertaine, étant donné les limites de la CTI présentée par le promoteur, notamment le petit nombre d'études pour les comparaisons au sein du réseau, l'hétérogénéité considérable entre les essais et des limites dans les méthodes d'analyse.</li> <li>La courbe de SG choisie par le promoteur pour le trastuzumab avec la capécitabine et, par conséquent, la courbe de SG des comparateurs (notamment le tucatinib en traitement combiné) sont une surestimation des estimations de la survie sous-jacente chez la population de patients de l'indication, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Il s'ensuit vraisemblablement une surestimation du bénéfice de SG différentiel associé au tucatinib en traitement combiné par rapport aux comparateurs inclus.</li> <li>Le modèle du promoteur exclut des comparateurs pertinents en contexte de troisième intention (p. ex. le nératinib avec la capécitabine, le trastuzumab avec un traitement endocrinien et le traitement endocrinien seul) en raison de l'absence de données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité cliniques.</li> <li>Le modèle du promoteur ne distingue pas les comparateurs par intention de traitement, ce qui a des répercussions sur l'interprétation du rapport coût/efficacité du tucatinib en traitement combiné.</li> <li>D'après la rétroaction des cliniciens experts, l'IDR utilisée dans le calcul des coûts de médicaments pour le trastuzumab serait sous-estimée. De plus, le promoteur a appliqué à tort une IDR pour les médicaments administrés par voie orale. Ces hypothèses donnent lieu à une sous-estimation des coûts différentiels associés au tucatinib en traitement combiné par rapport aux autres agents.</li> <li>Le modèle du promoteur prévoit un coefficient d'utilité croissant pour l'état de santé sans progression, selon le cycle de traitement reçu par le patient (coefficients distincts pour les cycles 1 et 2, 3 et 4, 5 et 6, et 7 et suivants). Par conséquent, les patients qui demeurent dans cet état de santé représenteraient un nombre accru d'AVAQ, ce qui donnerait lieu à une surestimation du gain d'AVAQ associé au traitement à l'étude par rapport aux comparateurs.</li> <li>L'ACMTS ne peut effectuer sa réanalyse de façon totalement probabiliste à l'aide d'une autre courbe de SG (elle ne peut conserver la variabilité dans les paramètres de la courbe de SG) en raison d'erreurs de calcul dans le modèle du promoteur, qui engendrent des résultats invalides. Elle est incapable de déterminer la source des erreurs en raison de la transparence limitée de la programmation du modèle du promoteur.</li> </ul>

Aspect	Description
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS entreprend une réanalyse pour pallier les limites du dossier du promoteur; elle apporte les changements suivants : utilisation d'une autre courbe de SG pour le trastuzumab et la capécitabine, utilisation de données d'efficacité tirées de l'essai HER2CLIMB pour le tucatinib en traitement combiné, utilisation d'une IDR de 100 % pour le trastuzumab à partir du cycle 2 et pour les médicaments administrés par voie orale, utilisation d'un seul et même coefficient d'utilité pour l'état de santé sans progression, quel que soit le cycle, et présentation des résultats du traitement à l'étude selon qu'il est utilisé en deuxième ou en troisième intention.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ En deuxième intention, le tucatinib en traitement combiné est associé à un RCED de 512 403 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au T-DM1 (coûts différentiels = 59 163 \$; gain d'AVAQ = 0,12).</li> <li>◦ En troisième intention, le tucatinib en traitement combiné est associé à un RCED de 381 429 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au trastuzumab avec la capécitabine (coûts différentiels = 119 950 \$; gain d'AVAQ = 0,31).</li> </ul> </li> <li>• À un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le tucatinib en traitement combiné a une probabilité de 0 % d'être rentable, en deuxième comme en troisième intention. Une réduction de prix d'au moins 48 % en deuxième intention et 94 % en troisième intention est nécessaire pour que ce traitement soit rentable au seuil établi.</li> <li>• On ignore le rapport cout/efficacité du tucatinib en traitement combiné par rapport à des comparateurs pertinents, et selon la présence de métastases cérébrales.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CTI = comparaison de traitements indirecte; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; IDR = intensité de dose relative; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; T-DM1 = trastuzumab emtansine

## Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites importantes suivantes dans l'analyse du promoteur : incertitude entraînée par l'exclusion de comparateurs pertinents, inclusion de comparateurs qui pourraient ne pas être remboursés dans la plupart des provinces et territoires, incertitude des estimations utilisées pour dériver la population de patients admissibles, et sous-estimation des parts de marché du tucatinib en contexte de troisième intention.

L'ACMTS modifie la durée de traitement moyenne présumée pour le tucatinib en traitement combiné et le trastuzumab avec la capécitabine afin qu'elle reflète l'évaluation pharmacoéconomique, augmente le pourcentage présumé de patients atteints de cancer du sein HER2+, et augmente les parts de marché du tucatinib pour les années 1 à 3. D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé du traitement à l'étude est de 64 395 873 \$ la première année, de 80 786 751 \$ la deuxième année et de 99 110 926 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal attendu de 244 293 549 \$.

La majeure partie de l'impact budgétaire (entre 98 % et 99 %) dans le scénario de référence de l'ACMTS, et dans l'ensemble des analyses de scénarios, découle de l'utilisation du tucatinib en contexte de troisième intention. Les résultats sont beaucoup influencés par des facteurs comme le prix du tucatinib, les estimations des parts de marché et le pourcentage de patients admissibles. Il se pourrait que l'impact budgétaire soit encore plus grand si l'on modifie la taille de la population admissible, notamment les hypothèses sur le remboursement par les régimes publics.

## Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Valerie McDonald.

**Date de la réunion :** Le 8 septembre 2021

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.