

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet de l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil (Lonsurf) dans le traitement du cancer colorectal métastatique

<b>Médicament</b>	Trifluridine et tipiracil (Lonsurf)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte ayant reçu les traitements offerts actuellement ou n'étant pas candidat à ces traitements, notamment les chimiothérapies contenant une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, les médicaments biologiques inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF), ou les médicaments inhibiteurs du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR) en présence de gènes RAS de type sauvage.
<b>Demandeur</b>	Taiho Pharma Canada
<b>Fabricant</b>	Taiho Pharma Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 25 janvier 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 21 janvier 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 5 juillet 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 29 aout 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## REMARQUE : La présente recommandation remplace la recommandation finale du CEEP à propos de ce médicament dans cette même indication, parue le 6 juillet 2018

### Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale formulée en 2019 et pris en considération la rétroaction des parties prenantes. La présente recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association trifluridine-tipiracil coute 76,25 \$ le comprimé de 15 mg ou 93,85 \$ le comprimé de 20 mg.</li> <li>• À la dose quotidienne recommandée de 70 mg/m<sup>2</sup>, l'association trifluridine-tipiracil coute 5 773 \$ le premier cycle de traitement de 28 jours, 5 724 \$ le deuxième cycle, 5 704 \$ le troisième et 5 700 \$ les cycles suivants.</li> </ul> <p>Remarque : Le cout est calculé en fonction d'une surface corporelle moyenne de 1,78 m<sup>2</sup>, et le calcul tient compte de la réduction de dose.</p>

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser  * Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil (Lonsurf) dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte ayant reçu les traitements offerts, ou n'étant pas candidat à ces traitements, notamment les chimiothérapies renfermant une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, les médicaments bloquant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et les médicaments bloquant les récepteurs du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR).</p> <p>Dans sa recommandation originale parue en 2018, le CEEP conseille de ne pas rembourser l'association trifluridine-tipiracil, car comparativement au placebo couplé au traitement symptomatique optimal (TSO), l'association trifluridine-tipiracil combinée également avec le TSO produit des résultats qui ne concordent pas d'un essai clinique à un autre, un bénéfice relatif à la survie sans progression (SSP) et à la survie globale (SG) potentiellement modeste, des effets toxiques modérés et un effet incertain sur la qualité de vie.</p> <p>Les demandeurs ont le loisir de présenter une nouvelle demande d'évaluation au PPEA s'ils peuvent transmettre de nouvelles données probantes cliniques ou économiques pour répondre aux préoccupations soulevées lors d'une recommandation antérieure. Dans le cas présent, le demandeur propose de nouvelles données probantes sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée en fonction d'instruments validés. Toutefois, ces nouvelles données probantes observationnelles ont d'importantes limites (non comparatives, pas de données sur la QVLS avant le traitement); d'après le plan des études en question, les résultats observés ne peuvent être attribués à l'association trifluridine-tipiracil et l'on ne peut déterminer non plus si l'association améliore la QVLS comparativement au TSO. Donc, à la lumière des nouvelles données probantes sur la QVLS, le Comité maintient sa recommandation originale. Il conclut que l'association trifluridine-tipiracil comble des attentes des patients en ce qu'elle constitue une autre option de traitement qui a l'avantage de s'administrer par la voie orale, dont les effets toxiques sont modérés, mais maîtrisables et qui exerce un effet clinique modeste comparativement à celui du placebo combiné avec le TSO. Le Comité n'est pas certain que les nouvelles données probantes correspondent aux attentes des patients en ce qui a trait à l'amélioration de la QVLS.</p>

	Le Comité constate qu'au prix indiqué, l'association trifluridine-tipiracil couplée au TSO ne peut être qualifiée de rentable par comparaison avec le placebo couplé au TSO dans cette population de patients.
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	Aucune.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du <a href="#">cadre de délibération du CEEP</a> , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Au Canada, le cancer colorectal métastatique (CCRM) est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. Les options thérapeutiques efficaces dans le traitement de la maladie au dernier stade sont limitées lorsque les options thérapeutiques usuelles ont été épuisées. Les patients reçoivent actuellement un traitement symptomatique optimal (TSO) après avoir été traités par la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments anti-VEGF et, s'ils sont porteurs du gène *KRAS* de type sauvage, les médicaments anti-EGFR. L'espérance de vie, au moment du diagnostic de maladie métastatique, est d'environ deux ans, mais elle est beaucoup plus courte si toutes les options thérapeutiques ont été épuisées.

Le CEEP reprend son évaluation des données probantes ayant mené à la recommandation originale formulée en 2018, celle de ne pas rembourser l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRM; cette évaluation a porté sur trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) (RECOURSE, TERRA et J003-100400306). En se fondant sur ces données probantes, le Comité a recommandé de ne pas rembourser l'association médicamenteuse, qui, à son avis, ne produit qu'un bénéfice modeste de SSP et de SG par comparaison avec un placebo couplé avec le TSO, qui entraîne des effets toxiques modérés et dont l'effet sur la QVLS est incertain. Comme l'ampleur du bénéfice clinique varie d'un essai clinique à un autre (amélioration médiane de la survie et réduction du risque relatif), le Comité ne sait pas vraiment quelle sera l'amélioration ni si elle sera importante dans la pratique clinique. Par ailleurs, le CEEP a conclu que l'association trifluridine-tipiracil pourrait combler des attentes des patients en ce qu'elle constitue une autre option de traitement qui a l'avantage de s'administrer par la voie orale, mais qu'elle entraîne des effets toxiques modérés et exerce un effet clinique modeste comparativement à celui du placebo combiné avec le TSO. De plus, son effet sur la QVLS est inconnu, aucun des ECR ne la mesurant en dépit du fait que leur échantillon est de taille respectable. Bien que deux analyses ultérieures d'indicateurs substitutifs de la QVLS (détérioration de l'état fonctionnel, période sans toxicité ajustée en fonction de la qualité et analyse des symptômes) aient été présentées en tant que données probantes, le Comité a convenu à l'instar de l'équipe de méthodologie du PPEA que ces indicateurs n'étaient pas validés ni considérés officiellement comme étant des indicateurs substitutifs de la QVLS. À son avis, des données robustes sur la QVLS auraient pu influencer sur la recommandation.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la question soulevée par le demandeur dans sa rétroaction, soit la détermination de l'admissibilité d'une nouvelle demande d'évaluation de l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRM, et la décision du PPEA d'axer la nouvelle évaluation sur le paramètre de la QVLS. Les lignes directrices du PPEA au sujet de la procédure applicable avant la présentation de la demande et de la procédure de demande et de nouvelle demande d'évaluation (désignées ci-après par le vocable « lignes directrices ») précisent sans équivoque les circonstances dans lesquelles le PPEA peut accepter une nouvelle demande d'évaluation, et toutes ces circonstances ont trait à la transmission de nouvelle information. Ainsi, conformément aux lignes directrices, le demandeur peut présenter une nouvelle demande d'évaluation s'il transmet de nouvelles données probantes cliniques ou économiques qui portent sur les sujets de préoccupation soulevés lors de la première évaluation. Dans sa nouvelle demande d'examen de l'association trifluridine-tipiracil, le demandeur a fourni de nouvelles données sur la QVLS et de nouvelles données sur l'efficacité en conditions réelles d'utilisation du médicament. Trois membres du CEEP ont procédé à l'examen administratif de la nouvelle information pour déterminer si elle correspond aux exigences documentaires d'une nouvelle demande d'évaluation énoncées dans les lignes directrices. Ce groupe n'a pas évalué d'un œil critique la nouvelle information, car cela est le but de l'examen du médicament comme tel. Le groupe a accepté la nouvelle demande d'évaluation le 2 novembre 2018, vu qu'elle offre de nouvelles données sur la QVLS qui n'étaient pas disponibles au moment de la première évaluation du médicament; comme l'absence d'information sur la QVLS provenant de la mesure d'indicateurs validés est une lacune soulignée lors de la recommandation originale formulée en 2018, le groupe a jugé que la nouvelle demande d'évaluation était admissible afin d'examiner la nouvelle information sur la QVLS dans le cadre du processus d'examen en bonne et due forme.

En revanche, le groupe constate que les nouvelles données sur l'efficacité en conditions réelles d'utilisation ne permettent pas de dissiper l'incertitude quant à l'effet de l'association trifluridine-tipiracil sur la SSP et la SG comparativement à l'effet du placebo. Le groupe a donc informé le demandeur que ces données ne feraient pas l'objet de la nouvelle évaluation. La rétroaction des parties prenantes (cliniciens, groupe de défense des intérêts des patients et demandeur) au sujet de la recommandation initiale formulée en 2019 porte essentiellement sur les données probantes contenues dans la demande d'évaluation originale (2018); le CEEP souligne que, le but du processus de nouvelle demande d'évaluation présentée au PPEA consistant à évaluer de nouvelles données, il ne réévaluera pas les données probantes contenues dans la demande d'évaluation originale de 2018.

Dans cette seconde évaluation de l'association trifluridine-tipiracil, le CEEP se penche exclusivement sur les nouvelles données probantes ayant trait à la QVLS, communiquées par le demandeur, la nouvelle demande d'évaluation ayant été jugée admissible en raison justement de ces nouvelles données probantes. Celles-ci proviennent de deux études observationnelles en cours (PRECONNECT et l'étude TAS-102 contre le traitement symptomatique optimal [TSO]) qui rendent compte d'indicateurs validés de la QVLS de patients traités auparavant qui reçoivent l'association trifluridine-tipiracil pour un CCRm. L'essai clinique PRECONNECT est une étude de phase IIIb, multicentrique, à un seul groupe, non comparative, examinant le médicament offert dans le cadre d'un programme d'accès spécial, qui rend compte de la variation de la QVLS dans la période allant du début à la fin du traitement d'après le questionnaire sur l'état de santé général QLQ-C30 de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC) et le questionnaire EQ-5D-3L, ou EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (indice d'utilité et échelle visuelle analogique [ÉVA]). L'étude TAS-102 contre TSO est une étude ouverte, multicentrique, non randomisée comptant deux cohortes, l'une traitée par l'association trifluridine-tipiracil, l'autre par le TSO, qui offre une comparaison ponctuelle de la QVLS dans les deux cohortes en fonction de la liste de vérification RSCL (Rotterdam Symptom Checklist), de l'indice FCSI (FACT Colorectal Symptom Index) et de l'échelle de notation numérique de la douleur NRS (Numerical Rating Scale for Pain). Aucune des deux études n'a été publiée dans son intégralité. Des données préliminaires au sujet des 464 premiers patients sur les 1 000 prévus de l'étude PRECONNECT paraissent dans les actes d'un congrès et les données provenant de l'étude TAS-102 contre TSO ont été transmises par le demandeur dans un rapport d'étude clinique qui comprend les résultats au sujet des 70 premiers patients sur les 100 prévus. Vu que la nouvelle évaluation est axée sur la QVLS, le Comité n'a pas examiné les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'étude PRECONNECT; l'étude TAS-102 contre TSO ne dit rien de l'efficacité ou de l'innocuité de l'association trifluridine-tipiracil.

L'étude PRECONNECT indique une détérioration d'importance clinique de la QVLS des patients traités par l'association trifluridine-tipiracil selon l'indice d'utilité et l'ÉVA EQ-5D; quant au questionnaire QLQ-C30 sur l'état de santé général, la variation du score durant la période à l'étude est tout juste à la limite de la détérioration d'importance clinique. La proportion de patients dont la QVLS s'améliore ou ne se détériore pas dans la période à l'étude selon le questionnaire QLQ-C30, l'indice d'utilité EQ-5D et l'ÉVA EQ-5D est respectivement de 58,5 %, 60,3 % et 46,9 %. Bien que le CEEP convienne à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) qu'une bonne proportion de patients voient leur QVLS s'améliorer ou, à tout le moins, demeurer stable après le traitement par l'association trifluridine-tipiracil, il souligne qu'en raison du devis non comparatif de l'étude PRECONNECT, on ne sait pas vraiment si cet aspect est mieux, semblable ou pire qu'avec le TSO. De même, le Comité est d'accord avec le GOC sur l'utilité limitée de l'étude TAS-102 contre TSO en raison de la nature transversale de son devis, de l'absence de données sur la QVLS avant le traitement et d'inconnues comme le cycle de traitement et la progression de la maladie au moment de l'évaluation de la QVLS. À noter également le déséquilibre entre les deux cohortes pour ce qui est de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) au début du traitement, qui pourrait fausser les résultats à l'avantage de l'association trifluridine-tipiracil.

Après une discussion approfondie des limites des nouvelles données probantes, les membres du CEEP s'entendent pour dire que les études observationnelles n'offrent pas une évaluation valable des résultats sur la QVLS des patients traités par l'association trifluridine-tipiracil par comparaison avec celle des patients en TSO. Ils partagent l'avis de l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA voulant que les résultats sur la QVLS observés dans les études ne puissent être attribués au traitement par l'association trifluridine-tipiracil et qu'il soit impossible de savoir si le médicament améliore la QVLS comparativement au TSO en raison du devis non comparatif et transversal des études. C'est pourquoi le Comité conclut que l'effet de l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil sur la QVLS demeure incertain. Comme les nouvelles données probantes sur la QVLS ne sont pas suffisamment fondées pour recommander le remboursement de l'association dans le traitement du CCRm, le CEEP maintient sa recommandation originale défavorable.

Selon les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, ceux-ci souhaitent avoir accès à d'autres traitements qui permettraient de maîtriser la maladie (SG et SSP), de réduire les symptômes provoqués par le CCR et d'améliorer la QVLS même si la survie n'est pas prolongée. Le CEEP souligne les efforts considérables déployés par le groupe pour interroger des patients ayant été traités par l'association trifluridine-tipiracil et leurs aidants; les commentaires recueillis ont été instructifs au cours des délibérations. Les répondants ayant été traités par l'association trifluridine-tipiracil font état d'effets secondaires maîtrisables, moins toxiques que ceux d'autres traitements, mais soulignent que la fatigue et la nausée posent problème. À l'instar des patients, le Comité convient du besoin à combler en matière d'options thérapeutiques lorsque toutes les options usuelles sont épuisées. Il en arrive à la conclusion que l'association trifluridine-tipiracil s'aligne sur des valeurs des patients, car il s'agit d'une option

thérapeutique facile à administrer par la voie orale, dont les effets toxiques sont modérés, mais maîtrisables, et qui exerce un effet clinique potentiellement modeste comparativement à celui du placebo couplé au TSO. Cependant, après avoir examiné les nouvelles données probantes sur la QVLS, il n'est pas certain que le médicament comble les attentes des patients à ce propos, car ces données ne démontrent pas que le médicament l'améliore comparativement au TSO.

Le Comité partage l'avis des cliniciens selon lequel il n'y a pas d'options thérapeutiques financées actuellement dans le traitement du CCRm chimioréfractaire, le seul traitement offert dans ce cas étant le TSO, et il convient à l'instar des cliniciens que l'association trifluridine-tipiracil ne serait envisagée que chez les patients à l'indice fonctionnel de 0 ou de 1 en tant que traitement de dernier recours après l'échec des autres traitements, y compris les fluoropyrimidines, l'irinotécan, l'oxaliplatine, le bévacizumab et, en présence du gène KRAS de type sauvage, un traitement anti-EGFR. Pour les cliniciens, les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD; vu que le médicament trifluridine-tipiracil n'est pas métabolisé par la DPD) et les patients qui ont manifesté de l'angine pendant le traitement par le 5-fluorouracil et la capécitabine sont également des patients chez qui le médicament pourrait être bénéfique. Les commentaires des cliniciens au sujet des effets toxiques concordent avec ceux des patients à ce sujet; les cliniciens estiment que l'association trifluridine-tipiracil est mieux tolérée que d'autres traitements et que les oncologues sont en mesure de facilement maîtriser les effets toxiques.

Quant au rapport cout/efficacité de l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil, les estimations du groupe d'orientation économique (GOE) sont plus élevées que celles du demandeur dans son analyse de référence. En outre, par comparaison avec l'évaluation économique originale, la prise en compte des données d'utilité de l'étude PRECONNECT n'améliore pas le rapport cout/efficacité estimé. Le Comité appuie le GOE qui, dans son analyse, utilise une seule et même source de données (essai clinique RECOURSE) pour modéliser les résultats plutôt que d'utiliser des données de survie combinées provenant de deux sources; cette modification est celle qui a la plus grande incidence sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le choix du demandeur quant aux sources de données a été vu comme une limite de l'évaluation économique originale, alors que le Comité soulignait que l'étude TERRA n'avait pas été utilisée pour renseigner l'évaluation économique; si tel avait été le cas, le RCED estimé aurait été encore plus élevé du fait que les résultats sur l'efficacité de cette étude sont moins optimistes que ceux utilisés dans l'évaluation économique. L'essai clinique TERRA n'est pas non plus une source de données pour l'évaluation économique présentée dans la nouvelle demande d'examen du médicament. Comme le GOE, le Comité convient que les nouvelles données probantes sur la QVLS ne changent pas grand-chose à la modélisation économique. Même si l'utilité ponctuelle estimée est plus grande que celle dans l'évaluation économique originale, une incertitude persiste quant à cette utilité estimée (pas de mesure de l'utilité du TSO; pas de mesure de la variance dans l'état de santé après progression de la maladie). Le CEEP conclut donc que l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil, au prix indiqué, couplée au TSO ne peut être considérée comme étant rentable dans le traitement du CCRm comparativement au placebo couplé au TSO.

Pour ce qui est des facteurs influant sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation favorable au remboursement de l'association trifluridine-tipiracil, le Comité constate que le médicament s'insérerait vraisemblablement dans la séquence des traitements du CCRm. Comme il ne viendrait pas remplacer un médicament, le cout global du traitement augmenterait s'il était financé. L'analyse d'impact budgétaire soumise exclut les traitements secondaires et sous-estime vraisemblablement la durée de traitement et la part de marché qu'accaparerait l'association trifluridine-tipiracil. Par conséquent, l'impact budgétaire est probablement sous-estimé et pourrait être beaucoup plus grand en réalité au vu de la prévalence du CCRm.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer colorectal Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de la recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer colorectal Canada;
- un groupe de neuf cliniciens de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de l'Ontario et du Québec;
- le GCP;

- le demandeur, Taiho Pharma Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm. Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant, le groupe de défense des patients et les cliniciens inscrits sont en désaccord avec le Comité, alors que le GCP appuie la recommandation.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez l'adulte ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, ou qui n'y est pas candidat, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, des anti-VEGF et des anti-EGFR.

Par suite de la recommandation défavorable au remboursement formulée par le CEEP en 2018, le demandeur a présenté une nouvelle demande d'examen au PPEA en 2019, appuyée par de l'information clinique nouvelle sur l'efficacité et l'innocuité de l'association trifluridine-tipiracil. Après avoir passé en revue l'information présentée, le CEEP a jugé cette nouvelle demande admissible pour ce qui est des nouvelles données probantes sur la QVLS seulement. Ainsi, les données probantes provenant d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) examinées la première fois n'ont pas été revues de manière exhaustive ici. Le PPEA, lors de sa recherche documentaire actualisée, n'a pas relevé de nouveaux ECR évaluant l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm. Les nouvelles données probantes sur la QVLS ont été exclues de la revue systématique du PPEA, car elles proviennent d'études qui n'ont pas un devis d'ECR; elles constituent toutefois un supplément d'information pertinent.

### Études retenues : deux études observationnelles (étude non comparative du médicament offert par un programme d'accès; étude de cohorte non randomisée)

Les nouvelles données sur la QVLS proviennent de deux études observationnelles, PRECONNECT et l'étude désignée ici TAS-102 contre TSO. Les deux études font état de mesures validées de la QVLS de patients atteints d'un CCRm traités déjà qui reçoivent le médicament trifluridine-tipiracil.

L'étude PRECONNECT est un essai de phase IIIb en cours, multicentrique, à un seul groupe, non comparatif, offrant l'accès spécial à l'association trifluridine-tipiracil à des patients de 18 ans ou plus atteints d'un CCRm qui ont été traités déjà par les traitements offerts ou qui n'y sont pas admissibles, soit les chimiothérapies renfermant une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, les médicaments anti-VEGF et les médicaments anti-EGFR. L'objectif principal consiste à collecter des données sur l'innocuité et l'efficacité de l'association trifluridine-tipiracil chez des patients traités auparavant pour un CCRm. Les patients recrutés ont reçu au moins deux régimes de chimiothérapie standards et ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. À ce jour, les données provenant de l'étude ont été rendues publiques seulement dans le cadre de conférence.

L'essai TAS-102 contre TSO est une étude en cours, en mode ouvert, multicentrique et non randomisée comptant deux cohortes de patients atteints de CCRm réfractaire, l'une traitée par l'association trifluridine-tipiracil, l'autre recevant le TSO. L'objectif de l'étude consiste à quantifier la différence entre les groupes pour ce qui est de la QVLS, des symptômes du cancer colorectal et de la douleur en situation réelle. Les patients ont 18 ans ou plus et ont été traités déjà par au moins deux régimes de chimiothérapie pour un CCRm. À ce jour, aucune donnée de cette étude n'a été publiée; les données dont il est question ici proviennent d'un rapport d'étude clinique produit le 3 avril 2019, que le demandeur a transmis au PPEA.

### Population étudiée : indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1; trois traitements antérieurs ou moins

Au 25 mars 2019, l'étude PRECONNECT comptait 832 participants. Le nombre de participants prévu est d'environ 1 000, répartis dans 20 pays. Les patients sont choisis en fonction de leur volonté de recevoir l'intervention (trifluridine-tipiracil) et de critères d'inclusion qui sont ceux de l'essai clinique RECOURSE. À la plus récente échéance de la collecte des données, le 20 mai 2018, l'étude avait admis 464 patients. Les caractéristiques initiales des patients de l'étude PRECONNECT sont semblables à celles des patients de l'essai clinique RECOURSE. L'âge médian est de 64 ans, la fourchette étant de 28 à 87 ans. Pour la majorité, les patients sont des hommes (63,6 %), de race blanche (87,3 %), dont l'indice fonctionnel ECOG est de 1 (54,1 %) et le gène KRAS est muté (51,9 %), qui ont reçu trois traitements antérieurs ou moins (63,6 %) et dont la période écoulée depuis le diagnostic de métastases est de 18 mois ou plus (81,9 %). La durée de traitement moyenne par l'association trifluridine-tipiracil ( $\pm$  écart type [ÉT]) est de 3,8 mois ( $\pm$  2,6) et la durée de traitement médiane (fourchette) est de 3,0 mois (0,4 à 14,7).

Au 3 avril 2019, l'étude TAS-102 contre TSO comptait 70 participants. Le nombre de participants prévu est de 100 en provenance de partout au Canada. À cette date, l'âge médian de la cohorte de patients en traitement par l'association trifluridine-tipiracil est de 63 ans (fourchette : 40 à 77 ans) et, pour la majorité, les participants sont des hommes (51 %), ont un gène KRAS de type sauvage

(56 %) et un indice fonctionnel ECOG de 1 (92 %), et ont reçu trois traitements (54 %). L'âge médian de la cohorte en TSO est de 63 ans (fourchette : 44 à 77 ans) et, pour la majorité, les patients sont des hommes (71 %), ont un gène KRAS de type sauvage (52 %) et un indice fonctionnel ECOG de 2 (71 %), et ont reçu trois traitements (61 %). On ne dit rien de la durée du traitement dans la cohorte traitée par l'association trifluridine-tipiracil.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : ne font pas l'objet de la nouvelle évaluation

Le CEEP a jugé la nouvelle demande d'évaluation admissible sur la foi des nouvelles données probantes sur la QVLS; donc, il n'a pas examiné les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'essai clinique PRECONNECT. L'étude TAS-102 contre TSO ne présente pas de résultats sur l'efficacité ou l'innocuité de l'association trifluridine-tipiracil.

### Résultats rapportés par les patients : pas de détérioration de la QVLS d'un bon nombre de patients

#### PRECONNECT

La QVLS est un critère d'évaluation secondaire dans cette étude et elle est mesurée à l'aide du questionnaire sur l'état de santé général QLQ-C30 de l'OERTC et du questionnaire EQ-5D-3L (indice d'utilité et ÉVA). Les patients ont rempli les questionnaires au début de l'étude, toutes les quatre semaines pendant le traitement et à la visite de retrait. La détérioration d'importance clinique s'entend d'une variation de 10 points du score initial QLQ-C30, d'une diminution minimale de neuf points de l'indice d'utilité EQ-5D et d'une diminution minimale de sept points à l'ÉVA EQ-5D. L'assiduité à cette évaluation est de plus de 92 % pour chacun des questionnaires à chacun des cycles de traitement. On présente la variation du score durant la période à l'étude chez 207 patients pour le QLQ-C30, 209 patients pour l'indice d'utilité EQ-5D et 205 patients pour l'ÉVA EQ-5D. Pendant le traitement, il n'y a pas de différences d'importance clinique pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au score initial à aucun des moments d'évaluation, qu'il s'agisse du questionnaire sur l'état de santé général QLQ-C30, de l'indice d'utilité EQ-5D ou de l'ÉVA EQ-5D. Selon les données sur la variation moyenne de la QVLS dans la période allant du début à la fin du traitement, il y a une détérioration d'importance clinique de l'indice d'utilité EQ-5D ( $-9,1 \pm 23,6$ ) et du score à l'ÉVA ( $-8,3 \pm 19,3$ ). Quant au questionnaire QLQ-C30 sur l'état de santé général, la variation moyenne est à la lisière de la détérioration clinique ( $-9,9 \pm 23,3$ ). Une détérioration clinique de la QVLS selon le questionnaire QLQ-C30, l'indice d'utilité EQ-5D et l'ÉVA EQ-5D se produit chez respectivement 41,5 %, 39,7 % et 53,1 % des patients. Le délai de détérioration moyen de l'état de santé général (QLQ-C30) est de 3,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,2 à 4,6). Le pourcentage de patients dont la QVLS s'améliore ou ne se détériore pas durant la période à l'étude selon le questionnaire QLQ-C30, l'indice d'utilité EQ-5D et l'ÉVA EQ-5D est respectivement de 58,5 %, 60,3 % et 46,9 %.

#### TAS-102 contre TSO

L'étude TAS-102 contre TSO compte 70 patients : 39 dans le groupe trifluridine-tipiracil et 31 dans le groupe du TSO. Les questionnaires utilisés pour mesurer la QVLS sont le RSCL, qui mesure la QVLS en général, le FCSI et le NRS. L'étude ne dit rien de la QVLS avant le traitement. Les patients remplissent les trois questionnaires sur papier une fois (saisie de données ponctuelle); donc, l'étude n'évalue pas la variation des paramètres de la QVLS durant une période en particulier. Elle ne précise pas le moment où les questionnaires ont été remplis ni quel était le stade de la maladie ou le cycle de traitement à ce moment. Au questionnaire RSCL, la majorité des patients du groupe trifluridine-tipiracil, soit 14 sur 39 (36 %), évaluent leur vie comme étant « bonne », tandis que la majorité des patients de la cohorte du TSO, soit 15 sur 31 (48 %), la qualifient de « plutôt mauvaise ». Au questionnaire FCSI, le score moyen  $\pm$  ÉT des patients traités par l'association trifluridine-tipiracil est de  $22,2 \pm 6,0$ , score significativement plus élevé (indicateur de symptômes moindres) que le score moyen des patients en TSO, qui est de  $19,4 \pm 4,1$  ( $P = 0,0292$ ). Au questionnaire NRS (ÉVA d'évaluation de la douleur), il n'y a pas de différence significative entre les deux cohortes pour ce qui est de l'intensité de la douleur : score moyen du groupe trifluridine-tipiracil =  $2,5 \pm 2,8$ ; score moyen du groupe TSO =  $3,2 \pm 2,0$  ( $P = 0,1421$ ). Les résultats faussés par un biais représentent une grande préoccupation dans cette étude, les biais tenant à sa nature transversale et au déséquilibre entre les deux cohortes pour ce qui est de l'indice fonctionnel ECOG au début du traitement (71 % de la cohorte TSO ont un indice de 2 comparativement à 0 % du groupe trifluridine-tipiracil).

### Besoin et fardeau de la maladie : traitements efficaces pour les patients qui ont épuisé toutes les autres options de traitement

Au Canada, le CCRm est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. En l'absence de traitement, la survie médiane va de six à dix mois. Grâce aux chimiothérapies cytotoxiques (fluoropyrimidines, oxaliplatine ou irinotécan) et aux traitements ciblés (bévacizumab, cétuximab, panitumumab), la survie médiane va désormais de 30 à 36 mois. En dépit de ces progrès importants, la survie à long terme est encore rare, le taux de survie à cinq ans étant inférieur à 10 %, et la guérison du CCRm inopérable n'est toujours pas en vue. Par conséquent, il y a un besoin en matière de nouveaux traitements efficaces pour cette population de patients. À l'heure actuelle, lorsque toutes les options de traitement sont épuisées, il ne reste plus que le TSO.

### Commentaires de cliniciens inscrits : besoin de traitements efficaces à combler

Deux exposés de cliniciens, soit un exposé commun de 31 oncologues et l'exposé d'un clinicien, font l'objet des délibérations du Comité. Selon les 31 oncologues, les patients déplorent l'absence d'options thérapeutiques financées pour traiter le CCRm chimioréfractaire et acceptent mal que la seule option offerte est le TSO. L'anti-EGFR est une option si le gène KRAS est de type sauvage, alors que le régorafénib est une option si le patient a une assurance médicaments privée. Les cliniciens voient l'association trifluridine-tipiracil comme une option dans le traitement du CCRm chez le patient à l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 qui n'a pas répondu aux chimiothérapies contenant une fluoropyrimidine, de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine, ou au bévacizumab, et dans les cas où le gène KRAS est de type sauvage, à un anti-EGFR. Les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD; vu que le médicament trifluridine-tipiracil n'est pas métabolisé par la DPD) et les patients qui ont manifesté de l'angine pendant le traitement par le 5-fluorouracil et la capécitabine (l'angine dans ce cas semblerait due à un métabolite de la DPD) sont également des patients chez qui le médicament pourrait être bénéfique. Le mauvais état fonctionnel et l'incapacité à ingérer un médicament sont des contraindications à l'usage de l'association trifluridine-tipiracil. D'après leur expérience, les 31 oncologues estiment que l'association trifluridine-tipiracil est mieux tolérée que le régorafénib, comme son profil de toxicité est plus prévisible que celui de ce dernier. Les effets toxiques de l'association, dont le risque de myélosuppression, sont bien connus des oncologues médicaux, qui savent les maîtriser aisément.

### Valeurs et attentes des patients

#### Valeurs des patients atteints d'un CCRm : les symptômes de la maladie ont un effet dévastateur sur la QVLS

Le groupe Cancer colorectal Canada (CCC) a transmis des observations au sujet de l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm. Ces commentaires proviennent de 118 répondants (85 patients, 28 aidants et 5 patients qui sont également des aidants). Les symptômes les plus fréquents sont les selles sanglantes, la diarrhée, la fatigue, la constipation, les crampes abdominales et les selles filamenteuses. Pour les patients, la diarrhée et la fatigue sont les symptômes du cancer les plus éprouvants et les plus difficiles à maîtriser. Les symptômes de la maladie altèrent la QVLS, entravent l'exécution des activités courantes et ont des répercussions psychologiques, notamment la dépression.

#### Valeurs des patients au sujet du traitement : besoin d'autres traitements

Selon les commentaires reçus, les patients souhaitent avoir accès à des traitements qui maîtriseront efficacement la maladie et en atténueront les symptômes, amélioreront la qualité de vie, même s'ils ne prolongent pas la survie, et allongeront la survie (survie globale et survie sans progression). CCC a transmis les observations de 27 patients traités par le médicament trifluridine-tipiracil (13 qui se sont exprimés dans un sondage et 14 lors d'entrevues). Selon les participants au sondage, l'association trifluridine-tipiracil est moins toxique que d'autres traitements reçus, elle entraîne moins d'effets secondaires. Les effets secondaires du traitement les plus fréquents sont la fatigue et la nausée, et la fatigue est l'effet le plus difficile à tolérer. Outre la nausée et la fatigue extrême, les patients interrogés en entrevue font état d'autres effets secondaires, soit la leucopénie, la perte d'appétit, des selles pratiquement liquides et des vomissements. Certains participants au sondage et patients interrogés en entrevue affirment que leur QVLS s'est améliorée pendant le traitement par l'association trifluridine-tipiracil.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse cout/efficacité

Le GOE a évalué le rapport cout/utilité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQJ]) et le rapport cout/efficacité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie) de l'association trifluridine-tipiracil couplée au TSO comparativement au placebo combiné avec le TSO dans le traitement du CCRm chez le patient qui a reçu les traitements offerts, y compris la chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, des anti-VEGF et des anti-EGFR, ou qui n'est pas candidat à ces traitements.

### Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Le modèle à survie partitionnée soumis comprend trois états de santé : avant la progression de la maladie, après la progression et décès. L'évaluation économique porte sur les données de survie (courbe d'estimation Kaplan-Meier de la fonction de survie extrapolée avec décroissance exponentielle) combinées de deux ECR (essai clinique de phase III RECURSE et essai clinique de phase II J003-10040030). Les données d'utilité ayant trait aux états avant et après la progression de la maladie sont tirées telles quelles de l'étude PRECONNECT, quoiqu'aucune mesure de la variance ou de la distribution dans l'état de santé après la progression ne soit disponible. Comme l'étude PRECONNECT n'est pas une étude comparative, le modèle soumis présume que l'utilité rattachée au TSO est la même que l'utilité rattachée au traitement par l'association trifluridine-tipiracil. L'incidence des événements indésirables, la posologie et la réduction de la dose, le report de traitement et les couts après la progression de la maladie proviennent de l'essai clinique RECURSE. Le modèle n'incorpore pas de désutilité associée aux événements indésirables.

Les coûts pris en compte dans l'évaluation économique sont le coût d'acquisition et d'administration des médicaments, le coût des ressources médicales utilisées avant et après la progression de la maladie, le coût des événements indésirables et le coût des soins palliatifs de fin de vie.

### Coûts liés au médicament : poursuite du traitement jusqu'à la progression de la maladie

Le prix de l'association trifluridine-tipiracil soumis par le fabricant est de 76,25 \$ le comprimé de 15 mg et 93,85 \$ le comprimé de 20 mg. À la posologie recommandée de 35 mg/m<sup>2</sup> par la voie orale deux fois par jour (jours 1 à 5 et jours 8 à 12 du cycle de 28 jours), le traitement par l'association trifluridine-tipiracil coûte 5 773 \$ au premier cycle (186 \$ par jour), 5 724 \$ au deuxième cycle (191 \$ par jour), 5 704 \$ au troisième cycle (184 \$ par jour) et 5 700 \$ par cycle (184 \$ par jour) à compter du quatrième cycle.

### Estimation de l'effet clinique : le choix de la source de données est le facteur qui a la plus grande influence sur les estimations

En général, la structure et la méthode de modélisation dans l'analyse de référence du fabricant sont appropriées de l'avis du GOE. Toutefois, celui-ci juge que les sources de données choisies pour modéliser les résultats, à savoir des données regroupées pour étayer les résultats sur la survie et les données de l'étude RECOURSE pour établir l'incidence des événements indésirables, la posologie et la réduction de dose, le cas échéant, le report de traitement et les coûts après la progression de la maladie, constituent une limite importante sachant que la survie est plus longue si elle est estimée d'après des données de survie regroupées (la méthode de regroupement des données n'est d'ailleurs pas décrite) et que l'incidence des événements indésirables est plus basse dans l'essai RECOURSE que dans d'autres sources, de sorte que les éléments constitutifs du modèle peuvent faire pencher l'analyse de référence pour l'association trifluridine-tipiracil. Le modèle comporte d'autres limites, notamment l'incertitude au sujet des valeurs d'utilité rattachées aux états de santé (pas de mesure de l'utilité associée au TSO, pas de mesure de la variance dans l'état de santé après la progression de la maladie), l'absence de désutilité liée aux événements indésirables et le choix de la loi triangulaire pour de nombreux paramètres dans l'analyse de sensibilité probabiliste, ce qui entraîne la sous-estimation systématique de l'incertitude teintant les résultats sur les coûts et les AVAQ.

Dans sa propre analyse, le GOE a choisi de s'en tenir à l'essai clinique RECOURSE comme seule source de données sur la survie; autrement dit, la même source de données est utilisée pour les résultats sur la survie, l'incidence des événements indésirables, la posologie et les réductions de dose, le report de traitement et les coûts après la progression de la maladie. Le GOE a également procédé aux modifications que voici : taux d'inflation de l'année 2018 et actualisation des années de vie en fonction d'un autre calcul du facteur d'actualisation. Le choix d'une seule source de données, soit l'essai clinique RECOURSE, pour étayer les paramètres de la modélisation est la modification qui a la plus grande influence sur les résultats de l'analyse. Les autres modifications apportées par le GOE ont peu d'effet sur le RCED. L'application de la loi triangulaire dans l'analyse probabiliste entraîne la sous-estimation de l'incertitude; le GOE n'est toutefois pas en mesure de déterminer l'ampleur de cette sous-estimation.

### Estimation du rapport coût/efficacité : l'association trifluridine-tipiracil n'est pas rentable au prix indiqué

L'estimation du meilleur cas (analyse déterministe) par le GOE aboutit à une fourchette allant de 124 593 \$ à 131 972 \$ l'AVAQ selon les ressources médicales utilisées dans l'état de santé avant la progression. L'estimation du demandeur du meilleur RCED est de 115 507 \$ l'AVAQ. Lorsque seule la source de données est modifiée (essai clinique RECOURSE), le RCED grimpe à 124 609 \$ l'AVAQ.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : ressources additionnelles nécessaires, impact budgétaire probablement sous-estimé

Les facteurs susceptibles d'influer sur la mise en œuvre du remboursement de l'association trifluridine-tipiracil selon le Groupe consultatif provincial (GCP) sont les ressources additionnelles nécessaires pour procéder à la pharmacovigilance et au traitement des conséquences de la myélosuppression grave (grade 3 ou 4), notamment l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie et la neutropénie fébrile, et le coût du traitement de soutien (p. ex., antiémétiques, facteur de croissance hématopoïétique G-CSF). L'association trifluridine-tipiracil est offerte en deux teneurs, et la dose du médicament est déterminée en fonction de la surface corporelle. Des patients auront à prendre des comprimés des deux teneurs pour obtenir la dose requise et, s'ils résident dans une province où l'accès aux traitements anticancéreux oraux relève du régime d'assurance médicaments, il y aura vraisemblablement une charge double en honoraires de pharmacien. La voie d'administration orale du médicament est vue comme un élément facilitant la mise en œuvre; cependant, les modalités de remboursement des anticancéreux oraux et des anticancéreux intraveineux diffèrent dans certaines provinces et, le cas échéant, les patients auront d'abord à présenter une demande au régime d'assurance médicaments. S'il y a une quote-part et une franchise à couvrir, cela pourrait limiter l'accessibilité du traitement et avoir une incidence financière sur les patients et leur famille. Les autres options de couverture dans ces provinces sont l'assurance privée ou le

déboursement de la pleine somme. Le conditionnement en emballage-coque est également un élément facilitant la mise en œuvre en ce sens qu'il réduirait au minimum le gaspillage et l'exposition à un médicament dangereux.

Le demandeur présente une analyse d'impact budgétaire à l'échelle du Canada pour évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm. Les facteurs qui ont la plus grande incidence sur l'impact budgétaire sont le nombre de patients traités par le médicament et le coût du médicament; si l'un ou l'autre augmente, l'impact budgétaire prévu augmente. L'analyse d'impact budgétaire incorpore une durée de traitement (2,2 mois) plus courte que celle dont il est question dans le dossier de demande d'examen, à savoir une durée moyenne de 12,7 semaines; en outre, l'analyse ne tient pas compte des traitements secondaires. Au vu de ces facteurs et du fait que le demandeur a probablement sous-estimé la part de marché qu'accaparerait le médicament, de l'avis du GOE, l'impact budgétaire de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm est vraisemblablement sous-estimé.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Winson Cheung, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.
- Le D<sup>r</sup> Henry Conter, qui était absent.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Winson Cheung, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.
- Les D<sup>rs</sup> Henry Conter, Avram Denburg, Christian Kollmannsberger, W. Dominika Wranik et Matt Cheung, qui étaient absents.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'association trifluridine-tipiracil dans le traitement du CCRm, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, il a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne peut pas être divulguée.

## Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).