

## 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>	Traitement du patient adulte atteint d'un cancer colorectal métastatique et considéré inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments anti-VEGF et les médicaments anti-EGFR.
<b>Demandeur</b>	Taiho Pharma Canada
<b>Fabricant</b>	Taiho Pharma Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	25 janvier 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	6 novembre 2017
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	3 mai 2018
<b>Parution de la recommandation finale</b>	6 juillet 2018

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.

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b> Prix soumis de 93,85 \$ par comprimé de 20 mg et de 76,25 \$ par comprimé de 15 mg	<b>Cout de l'association trifluridine/tipiracil :</b> 5 631 \$ par cycle de 28 jours  Remarque : les couts sont calculés en fonction d'un poids moyen de 70 kg et d'une surface corporelle moyenne de 1,7 m <sup>2</sup> .

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement de l'association trifluridine/tipiracil (Lonsurf) dans le traitement du patient adulte atteint d'un cancer colorectal métastatique et considéré inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments anti-VEGF et les médicaments anti-EGFR.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car comparativement au placebo couplé au traitement symptomatique optimal (TSO), l'association trifluridine/tipiracil couplée également au TSO montre des résultats qui ne concordent pas entre les essais, un bénéfice relatif à la survie sans progression et à la survie globale potentiellement modeste, des effets toxiques modérés et des répercussions incertaines sur la qualité de vie. Il en arrive à la conclusion que l'association trifluridine/tipiracil s'aligne sur les valeurs des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique qui offre une facilité d'administration par voie orale, des effets toxiques modérés, mais gérables, et un effet clinique potentiellement modeste comparativement au placebo couplé au TSO.</p> <p>Le Comité constate qu'au prix indiqué, l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO par rapport au placebo couplé au TSO ne peut être qualifiée de rentable chez cette population.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p>Aucune.</p>

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), 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 cause de mortalité par cancer chez la femme. Le CEEP constate que les options thérapeutiques efficaces sont limitées chez les patients dont la maladie est à un stade avancé et qui ont épuisé toutes les autres options thérapeutiques usuelles. 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 (non muté), les médicaments anti-EGFR. Jusqu'à récemment, l'espérance de vie de ces patients, à partir du moment du diagnostic de maladie métastatique, était d'environ deux ans, mais elle était beaucoup plus courte une fois que toutes les options thérapeutiques avaient été épuisées. D'autres options thérapeutiques sont nécessaires pour permettre une prolongation de la survie importante sur le plan clinique et une meilleure maîtrise des symptômes, et maintenir ou améliorer la qualité de vie, surtout en fin de vie. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP est d'accord avec le groupe de patients, les cliniciens inscrits et le demandeur sur le fait qu'il y a un besoin à combler dans ce contexte. Toutefois, il n'est pas certain que l'association trifluridine/tipiracil comblerait ce besoin chez les patients atteints d'un CCRm. En 2015, le PPEA a examiné le régorafénib pour une indication semblable à celle de l'association trifluridine/tipiracil. À cette époque, le CEEP n'avait pas recommandé le régorafénib, car par rapport au placebo, il montrait un bénéfice très modeste relatif à la survie sans progression (SSP) et à la survie globale (SG), des effets toxiques modérés, mais non négligeables, et une diminution comparable de la qualité de vie (QDV). À l'heure actuelle, le régorafénib n'est pas remboursé par les provinces; il est accessible par l'intermédiaire des régimes d'assurance-médicaments privés. Le CEEP reconnaît que bien que le régorafénib ne soit pas un comparateur en bonne et due forme dans le cadre de l'évaluation de l'association trifluridine/tipiracil, l'évaluation du régorafénib par le PPEA fournit de l'information contextuelle. Il constate la préoccupation exprimée dans les commentaires du groupe de patients selon laquelle l'évaluation antérieure du régorafénib par le PPEA a contribué de façon négative à la présente recommandation du CEEP concernant l'association trifluridine/tipiracil. Il réitère que la présente recommandation est fondée sur des essais cliniques qui ont évalué l'association trifluridine/tipiracil par rapport à un placebo et que le régorafénib n'est pas un comparateur dans le cadre de l'évaluation de l'association trifluridine/tipiracil.

Le CEEP a délibéré sur trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu : RECOURSE (phase III et multinational), TERRA (phase III et mené seulement dans des pays asiatiques) et J003-100400306 (phase II et mené seulement au Japon). Ces trois essais ont comparé l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO à un placebo couplé au TSO. Il juge que le placebo couplé au TSO est une comparaison satisfaisante dans ce contexte clinique. Il constate qu'aux deux essais plus importants RECOURSE et TERRA de phase III se sont ajoutées les données probantes de l'essai J003-100400306 de phase II. Les essais RECOURSE et TERRA ont le même plan d'étude, mais les populations de patients faisant partie de ces essais sont différentes. Avant le début de l'essai RECOURSE, pratiquement tous les patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF (bévacicumab) et plus de la moitié avaient déjà reçu un traitement anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab). Dans le cas de l'essai TERRA, seulement environ 20 % des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF ou anti-EGFR. Malgré ces différences de populations de patients, les essais TERRA et RECOURSE montrent un bénéfice relatif à la SG et à la SSP comparativement au placebo. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en considération les commentaires du demandeur et des cliniciens inscrits selon lesquels les résultats de l'essai RECOURSE s'appliquent davantage à la population canadienne. L'essai RECOURSE peut refléter davantage la population canadienne étant donné les caractéristiques des patients et l'ampleur des traitements antérieurs; toutefois, d'après les commentaires du demandeur, Santé Canada considère l'essai TERRA comme un essai « post-commercialisation », ce qui peut refléter davantage des résultats dans un contexte hors du cadre de l'essai. Le CEEP tient compte du fait que le Groupe d'orientation clinique du PPEA considère que l'association trifluridine/tipiracil procure un bénéfice clinique net par rapport au placebo. L'amélioration de la SG médiane (critère d'évaluation principal) entre le groupe de l'association trifluridine/tipiracil et celui du placebo est de 2,0 mois dans l'essai RECOURSE et de 0,7 mois dans l'essai TERRA. L'amélioration de la SSP médiane est de 0,3 mois dans l'essai RECOURSE et de 0,2 mois dans l'essai TERRA. Tous les résultats sont statistiquement significatifs dans les deux essais; toutefois, le Comité considère qu'il s'agit d'une amélioration potentiellement modeste de la SG et de la SSP et reconnaît les réductions du risque relatif. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP constate que les résultats de l'essai RECOURSE ne concordent pas avec ceux de l'essai TERRA (bénéfice relatif à la survie de

2 mois contre 0,7 mois). Le Comité constate que l'ampleur du bénéfice clinique varie grandement entre les essais comme le montrent l'amélioration médiane de la survie et les réductions du risque relatif. Il ne sait trop comment cette amélioration se traduirait dans la pratique clinique et son importance sur le plan clinique a fait l'objet de longues discussions au sein du Comité. Après en avoir discuté abondamment et malgré des opinions divergentes, la majorité des membres du CEEP sont d'avis que l'incertitude est considérable en ce qui concerne l'ampleur du bénéfice et qu'il est possible que ce bénéfice soit tout au plus modeste. Le CEEP constate qu'on ne connaît pas les répercussions de l'association trifluridine/tipiracil sur la QDV, car aucun des essais ne les a mesurées (RECOURSE, TERRA ou J003-100400306), et ce, malgré des tailles d'échantillons robustes. Le Comité accorde de l'importance aux résultats sur la QDV des patients dans les essais, particulièrement en ce qui concerne les traitements de fin de vie, et a été très déçu de constater qu'aucun des plans d'étude des trois essais sur l'association trifluridine/tipiracil ne comprend des mesures de la QDV. Il reconnaît la présence de deux analyses a posteriori d'indicateurs de la QDV; toutefois, il est d'accord avec l'équipe de méthodologie du PPEA sur le fait que ces indicateurs ne sont pas validés ni reconnus officiellement comme étant des substituts de la QDV. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté du fait qu'un ralentissement de la détérioration de l'indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) des patients est important sur le plan clinique, ce qui est en accord avec le Groupe d'orientation clinique du PPEA. Toutefois, il réitère qu'aucune mesure en bonne et due forme de la QDV ne fait partie de ces essais et qu'il est très déçu qu'il en soit ainsi. Il fait remarquer que des données robustes sur la QDV auraient pu avoir une très grande incidence sur sa recommandation.

Le CEEP a discuté du profil de toxicité de l'association trifluridine/tipiracil en fonction des résultats des essais RECOURSE, TERRA et J003-100400306. Les événements indésirables (EI) de grade 3 survenant plus fréquemment chez les patients traités par l'association trifluridine/tipiracil sont la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la thrombocytopénie, la neutropénie fébrile, la fatigue, les vomissements et la diarrhée. Ces effets toxiques liés à l'association trifluridine/tipiracil sont modérés. Toutefois, ils sont vraisemblablement gérables. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a tenu compte des commentaires du groupe de patients, des cliniciens inscrits et du demandeur selon lesquels le profil de toxicité de l'association trifluridine/tipiracil est gérable.

Par conséquent, à la suite d'une longue discussion et de l'expression de diverses opinions de la part des membres du CEEP, et malgré l'amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP chez les patients traités par l'association trifluridine/tipiracil comparativement au placebo, le CEEP en arrive à la conclusion qu'il n'y a pas de bénéfice clinique net global de l'association trifluridine/tipiracil chez les patients atteints d'un CCRm. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, des cliniciens inscrits et du demandeur concernant le bénéfice clinique de l'association trifluridine/tipiracil. Les parties prenantes ont indiqué que le bénéfice de l'association trifluridine/tipiracil est considéré comme important dans ce contexte. Lors du réexamen de la recommandation initiale et après de longues discussions fondées sur l'ensemble des données probantes relatives à l'association trifluridine/tipiracil, le CEEP constate que l'association trifluridine/tipiracil montre des résultats qui ne concordent pas entre les essais, une ampleur du bénéfice relatif à la survie potentiellement modeste, des répercussions incertaines sur la QDV et un profil de toxicité modéré, mais gérable. Il réitère qu'il est important que les essais comportent des résultats sur la QDV et qu'il est très déçu de l'absence de mesures de la QDV dans les plans d'étude des trois essais sur l'association trifluridine/tipiracil.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, qui indiquent le besoin d'autres options thérapeutiques pour traiter le CCRm, peu importe l'état mutationnel des gènes RAS, qui contribueront à la maîtrise de la maladie pour ce qui concerne la SG et la SSP et, en particulier, à l'amélioration de la QDV. Le CEEP est reconnaissant des efforts considérables qu'a déployés le groupe de patients pour repérer et interroger 20 patients et aidants ayant fait l'expérience de l'association trifluridine/tipiracil et fait remarquer que les commentaires de ces patients ont été instructifs au cours des délibérations. Il constate que d'après les répondants ayant été traités par l'association trifluridine/tipiracil, les effets secondaires sont gérables comparativement à d'autres traitements, mais constate également la présence de problèmes liés à la numération globulaire et à la fatigue. Il est d'accord avec les commentaires des patients qui réclament plus d'options pour le patient atteint de cette maladie lorsque toutes les options thérapeutiques usuelles sont épuisées. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients. Les patients interrogés ont dit ressentir moins d'effets secondaires dans l'ensemble et avoir une meilleure QDV. Par conséquent, après réexamen, le Comité en arrive à la conclusion que l'association trifluridine/tipiracil s'aligne sur les valeurs des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique qui offre une facilité d'administration par voie orale, des effets toxiques modérés, mais gérables, et un effet clinique potentiellement modeste comparativement au placebo couplé au TSO. Malgré cela, il maintient que les résultats qui ne concordent pas entre les essais et le bénéfice clinique potentiellement modeste observé avec l'association trifluridine/tipiracil ne permettent pas de recommander son remboursement.

Le CEEP reconnaît et approuve les commentaires des cliniciens selon lesquels il n'existe aucune option thérapeutique financée pour cette population de patients en particulier. Bien que ces commentaires précisent qu'aucune province ni aucun territoire canadien ne finance le régorafénib en raison d'une analyse cout/bénéfice

défavorable, le Comité constate qu'une recommandation négative a été émise pour le régorafénib concernant cette indication en raison d'un bénéfice très modeste relatif à la SSP et à la SG, d'effets toxiques modérés, mais non négligeables, et d'une détérioration de la QDV comparable à celle du placebo. Le Comité prend note des commentaires des cliniciens selon lesquels l'association trifluridine/tipiracil prolonge la survie et retarde la détérioration de l'indice fonctionnel, et dont les effets secondaires importants sont notamment la neutropénie ou la neutropénie fébrile. Les cliniciens ont également indiqué que bien que l'association trifluridine/tipiracil n'ait pas fait l'objet d'une comparaison directe avec le régorafénib, cette association médicamenteuse semble être une option thérapeutique plus tolérable.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'association trifluridine/tipiracil. Il constate que les estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont plus élevées que celles du demandeur et discute des hypothèses sur lesquelles sont fondées les estimations du GOE. Il est d'accord avec la nouvelle analyse du GOE, qui comprend un horizon temporel plus court, des couts d'utilisation des ressources médicales qui sont égaux entre les groupes de traitement et un ajustement des courbes de survie à l'aide des courbes Kaplan–Meier et de l'extrapolation des queues à partir de la date limite des essais. Il note que ces légères variations des estimations de l'effet et du cout différentiels augmentent les estimations du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Il constate également que les données de l'essai TERRA n'ont pas fait partie de l'évaluation économique, ce qui ferait augmenter probablement davantage les estimations du RCED en raison des résultats moins optimistes sur l'efficacité observés dans cet essai. Dans l'ensemble, le CEEP constate qu'au prix indiqué, l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO par rapport au placebo couplé au TSO ne peut être qualifiée de rentable chez cette population de patients. Toutefois, il ajoute que le manque de rentabilité de l'association trifluridine/tipiracil n'est pas la principale raison de l'issue de la présente recommandation.

Le CEEP a discuté des facteurs qui pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement de l'association trifluridine/tipiracil et constate qu'on s'attend à ce que cette association médicamenteuse soit un traitement séquentiel de plus dans le traitement des patients atteints d'un CCRm. Elle ne remplacera probablement pas un autre traitement; on pourrait s'attendre à ce que les couts généraux de traitement augmentent si elle était remboursée. Par conséquent, l'impact budgétaire potentiel pourrait être important étant donné la prévalence du CCRm. Le CEEP reconnaît et approuve les commentaires du Groupe consultatif provincial du PPEA selon lesquels il y a un besoin à combler pour ce groupe de patients atteints d'un CCRm. Cependant, les bénéfices cliniques de l'association trifluridine/tipiracil sont potentiellement modestes et on ne connaît pas ses répercussions sur la QDV.

## 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'évaluation 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.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer Colorectal Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Taiho Pharma Canada.

La recommandation initiale du CEEP était de ne pas recommander le remboursement de l'association trifluridine/tipiracil (Lonsurf) dans le traitement du patient présentant un cancer colorectal métastatique et considéré inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments anti-VEGF et les médicaments anti-EGFR. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP est d'accord avec celle-ci, ce qui n'est pas le cas pour le groupe de défense des intérêts des patients, les cliniciens inscrits et le demandeur.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association trifluridine/tipiracil par rapport à un comparateur approprié dans le traitement du patient adulte présentant un cancer colorectal métastatique (CCRm) et considéré inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments antifacteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et les médicaments antirécepteur du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR).

### Études retenues : trois ECR de grande qualité (deux essais de phase III et un essai de phase II)

La revue systématique du PPEA comprend deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu de phase III — RECOURSE (multinational) et TERRA (mené seulement dans des pays asiatiques) — qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'association trifluridine/tipiracil par rapport à un placebo chez des patients ayant déjà reçu un traitement contre le CCRm. Un ECR à double insu de phase II, J003-100400306 (mené seulement au Japon), vient également appuyer les données probantes des ECR de phase III sur l'association trifluridine/tipiracil. Bien que les essais soient multicentriques, aucun établissement canadien n'en fait partie. L'association trifluridine/tipiracil a été administrée à raison de 35 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour et du 8<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour sur un cycle de 28 jours. Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique optimal (TSO).

Les essais RECOURSE et TERRA ont admis des patients ayant un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, tandis que l'essai J003-100400306 a admis des patients ayant un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Dans tous les essais, les patients devaient avoir reçu au moins deux protocoles usuels de chimiothérapie auparavant contre le CCRm et avoir été réfractaires ou intolérants à ces traitements ou les avoir échoués. L'état mutationnel du gène *KRAS* était nécessaire à l'inclusion dans les essais RECOURSE et TERRA, mais pas dans l'essai J003-100400306.

La revue systématique du PPEA fournit également des renseignements contextuels sur une métaanalyse en réseau (MR) qui met en opposition l'association trifluridine/tipiracil et le régorafénib chez les patients atteints d'un CCRm réfractaire. La critique de la MR par le PPEA en arrive à la conclusion que l'hétérogénéité constitue une limite de l'analyse qui restreint la capacité de tirer des conclusions concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association trifluridine/tipiracil par rapport au régorafénib. Aucune différence statistiquement significative en matière d'efficacité n'a été détectée entre l'association trifluridine/tipiracil et le régorafénib; le régorafénib était associé à une toxicité plus importante. Toutefois, le CEEP constate que le PPEA ne recommande pas le remboursement du régorafénib et aucune province ne le finance actuellement.

### Population étudiée : indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, une utilisation antérieure de médicaments anti-VEGF ou anti-EGFR par certains patients

Les caractéristiques des patients semblent être équilibrées entre les groupes de traitement pour l'ensemble des essais. L'âge médian des patients varie de 56 à 63 ans, la population masculine va de 49 % à 63 %. Dans l'essai RECOURSE, la majorité des patients ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0, soit 56 % des patients dans le groupe de l'association trifluridine/tipiracil et 55 % dans celui du placebo. Dans l'essai TERRA, la majorité des patients ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 1, soit 76 % des patients dans le groupe de l'association trifluridine/tipiracil et 78 % dans celui du placebo. La majorité des patients des essais RECOURSE et TERRA avaient déjà reçu au moins quatre protocoles de chimiothérapie. Avant le début de l'essai RECOURSE, pratiquement tous les patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF (bévacizumab) et plus de la moitié avaient déjà reçu un traitement anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab). Dans le cas de l'essai TERRA, seulement environ 20 % des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VEGF ou anti-EGFR.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfice modeste relatif à la survie globale et à la survie sans progression

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont la survie globale (SG), qui est le critère d'évaluation principal des essais RECOURSE, TERRA et J003-100400306, et la survie sans progression (SSP).

*Essai RECOURSE* : à la date limite de collecte des données pour l'analyse de la SG, la SG médiane est de 7,1 mois pour le groupe de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et de 5,3 mois pour celui du placebo couplé au TSO (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,58 à 0,81). En ce qui concerne la mise à jour de l'analyse finale, la SG médiane est de 7,2 mois pour le groupe de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et de 5,2 mois pour celui du placebo couplé au TSO (RRI de 0,69; IC à 95 % de

0,59 à 0,91). La SSP médiane est de 2,0 mois pour le groupe de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et de 1,7 mois pour celui du placebo couplé au TSO (RRI de 0,48; IC à 95 % de 0,41 à 0,57).

*Essai TERRA* : la SG médiane est plus élevée dans l'essai TERRA que dans l'essai RECOURSE. Dans l'essai TERRA, la médiane est de 7,8 mois pour le groupe de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et de 7,1 mois pour celui du placebo couplé au TSO (RRI de 0,79; IC à 95 % de 0,62 à 0,99). De la même façon, la SSP médiane est de 2,0 mois pour le groupe de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et de 1,8 mois pour celui du placebo couplé au TSO (RRI de 0,43; IC à 95 % de 0,34 à 0,54).

Le CEEP a discuté de l'ampleur du bénéfice observé relatif à la SSP et à la SG médianes et reconnaît que le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA en avait conclu que l'association trifluridine/tipiracil contribue à une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SG et qu'elle procure un bénéfice clinique net comparativement au placebo. Toutefois, le CEEP a discuté de l'ampleur du bénéfice relatif à la SG et à la SSP que procure l'association trifluridine/tipiracil (2,0 mois et 0,3 mois pour l'essai RECOURSE; 0,7 mois et 0,2 mois pour l'essai TERRA) et juge que ce bénéfice varie entre les essais et qu'il est potentiellement modeste.

### Résultats rapportés par les patients : non mesurés; donc, répercussions incertaines

Aucun des essais n'a mesuré la qualité de vie (QDV). Par conséquent, le CEEP en arrive à la conclusion que les répercussions de l'association trifluridine/tipiracil sur la QDV sont inconnues. Il constate toutefois que dans l'essai RECOURSE, deux analyses à postériori ont été réalisées pour estimer l'effet de l'association trifluridine/tipiracil sur la QDV. Cette association médicamenteuse a nettement prolongé la période avant que l'indice fonctionnel selon l'ECOG ne passe à 2 ou plus comparativement au placebo. Une analyse de la durée sans symptômes de la maladie ni signes de toxicité ajustée en fonction de la qualité (Q-TWIST) a également été réalisée. Il en a résulté un score Q-TWIST plus élevé pour l'association trifluridine/tipiracil que pour le placebo. L'équipe de méthodologie du PPEA a constaté que l'indice fonctionnel à l'arrêt du traitement n'est pas un substitut validé ni reconnu officiellement de la QDV. Dans l'ensemble, le CEEP réitère que comme la QDV n'a pas été mesurée directement dans aucun des essais, les répercussions de l'association trifluridine/tipiracil sur la QDV demeurent inconnues.

### Innocuité : effets toxiques modérés

Le CEEP a délibéré sur les données d'innocuité provenant des essais RECOURSE, TERRA et J003-100400306.

*Essai RECOURSE* : des événements indésirables (EI) de grade 3 sont survenus chez 69 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 52 % des patients traités par le placebo couplé au TSO. Les EI de grade 3 survenant plus fréquemment chez les patients traités par l'association trifluridine/tipiracil sont la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la thrombocytopénie, la neutropénie fébrile, la diarrhée, l'hyperglycémie et le syndrome main-pied. Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 29,6 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 33,6 % des patients traités par le placebo couplé au TSO. Des EI ont mené à l'arrêt du traitement chez 10,3 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 13,6 % des patients traités par le placebo couplé au TSO.

*Essai TERRA* : des EI de grade 3 sont survenus chez 45,8 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 10,4 % des patients traités par le placebo couplé au TSO. Les EI de grade 3 survenant plus fréquemment chez les patients traités par l'association trifluridine/tipiracil sont la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la fatigue, les vomissements, l'occlusion de l'intestin grêle, la thrombocytopénie, l'augmentation du taux de créatinine, l'insuffisance médullaire et l'hypoalbuminémie. Des EIG liés au médicament sont survenus chez 23,2 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 23 % des patients traités par le placebo couplé au TSO. Des EI ont mené à l'arrêt du traitement chez 10 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO et chez 9,6 % des patients traités par le placebo couplé au TSO.

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

Au Canada, le CCRm est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième cause de mortalité par cancer chez la femme. S'il n'est pas traité, la survie médiane des patients atteints est de 6 mois à 10 mois. Grâce aux antinéoplasiques cytotoxiques (fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan) et aux traitements ciblés (c.-à-d. bévaccizumab, cétuximab, panitumumab), on estime que la durée médiane de survie est maintenant de 30 mois à 36 mois. Malgré ces améliorations importantes, la survie à long terme est rare : le taux de survie après cinq ans est inférieur à 10 % et on ne prévoit pas encore de traitement curatif pour les patients atteints d'un CCRm inopérable. Par conséquent, de nouveaux traitements efficaces s'imposent chez cette population de patients. À l'heure actuelle, seul le TSO est offert à ces patients lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées.

### Commentaires de cliniciens inscrits : besoin non comblé de traitements efficaces

Le CEEP a délibéré sur les commentaires de deux groupes de cliniciens représentant 13 oncologues au total. Ils ont indiqué que comme il n'existe aucune option thérapeutique (à l'exception des essais cliniques, car le régofénib n'est pas financé par le régime public au Canada), l'association trifluridine/tipiracil est la seule option pour ces patients. Le CEEP reconnaît que d'après les commentaires des cliniciens, l'association trifluridine/tipiracil améliore la survie, retarde la détérioration de l'indice fonctionnel et est associé à des effets secondaires importants qui sont la neutropénie ou la neutropénie fébrile. Les commentaires des cliniciens indiquent que bien que l'association trifluridine/tipiracil n'ait pas fait l'objet d'une comparaison directe avec le régofénib, ce dernier n'est pas souvent utilisé en raison de son profil d'effets secondaires et parce qu'il n'est financé par aucune province.

### Valeurs et attentes des patients

#### Valeurs des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : besoin d'autres traitements

Un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer colorectal Canada, a fourni des commentaires sur l'association trifluridine/tipiracil dans le traitement des patients atteints d'un CCRm. Ces commentaires indiquent que plusieurs symptômes associés au CCRm affectent la QDV, dont la fatigue, les selles sanglantes, la diarrhée ou la constipation, l'anémie, les crampes abdominales et l'occlusion intestinale. Le CEEP reconnaît les commentaires des patients selon lesquels une autre option thérapeutique s'impose pour traiter le CCRm, peu importe l'état mutationnel des gènes *RAS*, qui contribuera à la maîtrise de la maladie pour ce qui concerne la SG et la SSP et, en particulier, à l'amélioration de la QDV. Il reconnaît également que le fardeau des aidants associé à cette maladie est considérable en raison des défis financiers, physiques et psychologiques pour ceux qui prennent soin d'un proche.

#### Valeurs des patients au sujet du traitement : prise en charge des effets toxiques et maîtrise de la maladie

Le CEEP constate que 20 personnes interrogées lors du sondage et de l'entrevue ont eu une expérience directe avec l'association trifluridine/tipiracil. Ces patients et aidants ont fait état d'effets secondaires gérables comme la fatigue, la diarrhée, la constipation, la faible numération globulaire et la gêne abdominale. Parmi ces effets secondaires, la fatigue est considérée comme le plus difficile à tolérer. Les patients interrogés ont signalé que comparativement à d'autres traitements, l'association trifluridine/tipiracil comporte moins d'effets secondaires dans l'ensemble et procure une meilleure QDV; toutefois, ils ont également noté des problèmes liés à la numération globulaire et à la fatigue. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que l'association trifluridine/tipiracil s'aligne sur les valeurs des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique qui offre une facilité d'administration par voie orale, des effets toxiques modérés, mais gérables, et un effet clinique potentiellement modeste comparativement au placebo.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

#### Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse de survie partitionnée

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité comparant l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO avec un placebo couplé au TSO chez les patients atteints d'un CCRm et considérés inaptes à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les biothérapies anti-VEGF et les traitements anti-EGFR. Cette comparaison est fondée sur les résultats des essais RECOURSE et J003-100400306. Le modèle présenté est un modèle de survie partitionnée.

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

Les couts pris en compte dans ce modèle sont ceux liés au traitement, à l'administration du médicament, à la surveillance de la maladie, aux EI, aux traitements à la suite d'une progression de la maladie et aux soins de fin de vie. Les principaux résultats cliniques pris en compte dans le modèle sont la SG, la SSP et les utilités.

#### Couts liés au médicament : traitement jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie

Au prix indiqué, l'association trifluridine/tipiracil coûte 93,85 \$ par comprimé de 20 mg (20 mg de trifluridine et 8,19 mg de tipiracil) et 76,25 \$ par comprimé de 15 mg (15 mg de trifluridine et 6,14 mg de tipiracil). À la posologie recommandée de 35 mg/m<sup>2</sup> de l'association trifluridine/tipiracil par voie orale deux fois par jour du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour et du 8<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour par cycle de 28 jours, le cout de l'association trifluridine/tipiracil est de 201,11 \$ par jour ou de 5 631 \$ par cycle de 28 jours.

### Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix indiqué

Le CEEP a discuté des meilleures estimations du demandeur et du GOE concernant le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO comparativement au placebo couplé au TSO pour les patients atteints d'un CCRm ayant été traités auparavant. Les principaux facteurs qui influent le plus sur le cout différentiel sont le cout du médicament et les couts de surveillance. Les principaux facteurs qui influent le plus sur l'efficacité différentielle sont l'horizon temporel et l'ajustement des courbes de SG et de SSP. Le CEEP constate que les estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont plus élevées que celles du demandeur et discute des hypothèses sur lesquelles sont fondées les estimations du GOE. Il est d'accord avec la nouvelle analyse du GOE, qui comprend un horizon temporel plus court, des couts d'utilisation des ressources médicales qui sont les mêmes entre les groupes de traitement et un ajustement des courbes de survie à l'aide des courbes Kaplan–Meier et de l'extrapolation des queues à partir de la date limite des essais. Il note que ces légères variations des estimations de l'effet et du cout différentiels augmentent les estimations du RCED en raison des résultats moins optimistes sur l'efficacité observés dans l'essai TERRA. Il constate également que les données de l'essai TERRA n'ont pas fait partie de l'évaluation économique, ce qui ferait augmenter probablement davantage les estimations du RCED. En conclusion, il établit que l'association trifluridine/tipiracil couplée au TSO n'est pas rentable au prix indiqué comparativement au placebo couplé au TSO.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : traitement additionnel

Le CEEP a discuté de la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de financement de l'association trifluridine/tipiracil, et constate qu'on s'attend à ce que cette association médicamenteuse soit un traitement séquentiel de plus dans le traitement des patients atteints d'un CCRm. Comme il a été mentionné dans les commentaires du GCP, il n'existe aucune option thérapeutique financée pour le CCRm après la chimiothérapie, bien que pour les patients porteurs du gène *KRAS* de type sauvage, un traitement par un inhibiteur de l'EGFR soit possible. Le TSO est offert à tous les patients; le régorafénib constitue une option pour ceux qui bénéficient d'un régime d'assurance-médicaments privé. Le CEEP est d'accord avec les commentaires du GCP selon lesquels il y a un besoin à combler pour cette population de patients; cependant, les bénéfices cliniques de l'association trifluridine/tipiracil sont potentiellement modestes et on ne connaît pas les répercussions sur la QDV. Il reconnaît les commentaires du GCP selon lesquels des ressources supplémentaires sont nécessaires pour surveiller et traiter la myélosuppression grave (grade 3 ou 4), dont l'anémie, la neutropénie, la thrombocytopénie et la neutropénie fébrile, de même que des traitements de soutien (p. ex., antiémétiques, G-CSF).

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renferme un antinéoplasique analogue nucléosidique à base de thymidine, la trifluridine, et un inhibiteur de la thymidine phosphorylase, le tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil).</li> <li>• La posologie initiale recommandée de l'association trifluridine/tipiracil (comprimés) est de 35 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie orale avec de l'eau, deux fois par jour, dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir, du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour et du 8<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour de chaque cycle de 28 jours. Chaque cycle est répété toutes les quatre semaines tant que le traitement procure des bienfaits ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer colorectal métastatique</li> <li>• Après la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments antifacteur de croissance de l'endothélium vasculaire et, en présence d'un gène KRAS de type sauvage, les médicaments antirécepteur du facteur de croissance épidermique</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et troisième cause de mortalité par cancer chez la femme au Canada.</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement symptomatique optimal (TSO)</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La survie médiane des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non traité est de 6 mois à 10 mois.</li> <li>• La survie à long terme demeure rare; on ne prévoit pas encore de traitement curatif pour les patients atteints d'un CCRm inopérable.</li> <li>• Il y a un besoin à combler pour les patients qui conservent un bon indice fonctionnel malgré le fait d'avoir épuisé tous les traitements usuels antérieurs.</li> </ul>

## 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 :

#### **Membres du CEEP au cours des délibérations sur la recommandation initiale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient substitut
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue-pédiatre	Carole McMahon, patiente
D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue

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> Craig Earle, qui n'était pas présent à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

#### **Membres du CEEP au cours des délibérations sur la recommandation finale**

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

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

- Les D<sup>rs</sup> Kelvin Chan, Anil Abraham Joy et Christine Kennedy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

### 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 (Lonsurf) dans le traitement du cancer colorectal métastatique, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun des membres n'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 patientes, 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.

## 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).