

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du nivolumab (Opdivo) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Médicament	Nivolumab (Opdivo)
Critère de remboursement demandé	Le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique en cas d'intolérance au sorafénib ou de progression de la maladie pendant un traitement par le sorafénib.
Demandeur	Bristol-Myers Squibb Canada
Fabricant	Bristol-Myers Squibb Canada
Date de l'avis de conformité	Le 23 mars 2018
Date de présentation de la demande	Le 8 mai 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 4 octobre 2018
Parution de la recommandation finale	Le 29 novembre 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 CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et tenu compte des commentaires des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient	Le nivolumab coûte 782,40 \$ la fiole de 40 mg ou 1 956 \$ la fiole de 100 mg. À la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse durant 60 minutes le jour 1 de chaque cycle de 14 jours, le nivolumab coûte 4 474,62 \$ par cure.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le nivolumab (Opdivo) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé (qui ne se prête pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique en cas d'intolérance au sorafénib ou de progression de la maladie pendant un traitement par le sorafénib.</p> <p>Il formule cette recommandation, car, en dépit d'un besoin important à combler, il n'est pas convaincu que le nivolumab procure un bénéfice clinique global net en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique non randomisé et non comparatif disponible. Il ne peut déterminer comment le nivolumab se comporte par rapport à d'autres traitements quant à des aspects importants dans la prise de décision, notamment la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QDV).</p> <p>Bien que le Comité sache qu'il est important pour les patients d'avoir à leur disposition d'autres options de traitement, il n'est pas convaincu que le nivolumab répond aux principales attentes des patients qui souhaitent des options thérapeutiques plus efficaces dont les effets secondaires sont tolérables, afin de jouir d'une meilleure QDV.</p> <p>Au prix indiqué, le nivolumab n'est pas rentable comparativement au traitement symptomatique optimal ou au régorafénib. De plus, les estimations du rapport cout/efficacité sont teintées d'une grande incertitude due à l'absence de données sur l'efficacité clinique issues de comparaisons directes dans l'évaluation économique soumise.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</p> <p>Des essais cliniques comparatifs randomisés ont été menés ou sont en cours auprès de patients faisant partie de la population de patients dont il est question dans la demande de remboursement. De nouvelles données cliniques issues de comparaisons entre le nivolumab et des traitements offerts au Canada dans le traitement du carcinome hépatocellulaire en cas d'intolérance au sorafénib ou de progression de la maladie pendant un traitement par le sorafénib pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation présentée au PPEA si des données sur l'efficacité comparative importantes dans la prise de décisions, dont la SSP, la SG ou la QDV, étaient disponibles.</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 :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été diagnostiqués au Canada. Le choix du traitement et le pronostic des patients atteints d'un CHC sont fonction de l'étendue de la maladie, de la réserve hépatique fonctionnelle et de l'indice fonctionnel. La classe Child-Pugh (A, B ou C) est la mesure la plus couramment utilisée pour évaluer la réserve hépatique. Le pronostic des patients atteints d'un CHC inopérable avancé non traité est mauvais, la SG médiane étant de moins d'un an. Le sorafénib est présentement d'usage autorisé et remboursé au Canada comme traitement systémique de première intention du CHC avancé de classe Child-Pugh A. Lorsque la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib, le pronostic s'assombrit davantage, puisqu'il n'y a actuellement pas de traitement offert en dehors des essais cliniques outre le traitement symptomatique optimal (TSO). Le CEEP a récemment recommandé le remboursement du régofarénib dans le traitement du CHC qui a progressé pendant le traitement par le sorafénib; cependant, il n'est pas remboursé encore par les régimes publics au Canada. De plus, il n'y a aucune option thérapeutique pour les patients qui sont intolérants au sorafénib. Par conséquent, le CEEP conclut à l'existence d'un besoin important à combler dans ce contexte et d'un besoin d'options thérapeutiques plus efficaces et tolérables.

Le Comité délibère au sujet des résultats d'un essai clinique de phase I/II en cours, international, multicentrique, non comparatif et ouvert, l'étude CheckMate 040. Celle-ci évalue l'efficacité et l'innocuité du nivolumab dans le traitement du CHC avancé chez des patients non traités ou traités déjà par le sorafénib. Le Comité s'est concentré sur les résultats d'une analyse des données regroupées des patients traités en deuxième intention dans la phase de prolongation de l'essai clinique parce que ces résultats portent sur la population de patients dont il est question dans la demande de remboursement. L'essai clinique a pour objectif de déterminer le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation à l'insu d'un comité indépendant (CI). Les données probantes disponibles sont entachées de plusieurs limites qui tiennent notamment au plan d'étude non comparatif, aux analyses globales de données d'un sous-groupe et à la possibilité d'un biais de sélection favorisant les cas de CHC moins évolutif. Le nivolumab exercerait bel et bien une activité antitumorale, mais le TRO estimé dans le sous-groupe ayant fait l'objet de l'analyse globale (14,5 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,2 % à 21,3 %) ne franchit pas le seuil de l'importance clinique établi au préalable, car la limite inférieure de l'IC est au-dessous de 10 %. Qui plus est, le TRO n'est pas considéré comme étant une indication de l'efficacité clinique, et rien de probant ne démontre qu'il est un indicateur de substitution valide de la SG. L'essai clinique a mesuré les résultats que sont la survie sans progression (SSP) et la SG; toutefois, l'ampleur de l'effet du nivolumab par rapport à celui d'autre traitement est incertaine en l'absence de données issues d'essais comparatifs et randomisés. Par ailleurs, la qualité de vie (QDV) est un paramètre exploratoire dans l'essai clinique, et il n'y a pas de changement important à cet égard durant le traitement par le nivolumab. Quant à l'innocuité du médicament, les événements indésirables les plus fréquents sont la fatigue, le prurit et l'éruption cutanée. Dans l'ensemble, les événements indésirables (EI) observés pendant le traitement par le nivolumab dans cette population de patients sont ceux auxquels on s'attend et semblables à ceux rapportés dans d'autres études sur le nivolumab dans le traitement d'autres cancers. De l'avis du Comité, les données probantes issues de l'étude CheckMate 040 ne démontrent pas que le nivolumab procure un bénéfice clinique global net. Somme toute, le Comité convient qu'il est difficile d'interpréter les résultats importants dans la prise de décision, à savoir la SSP, la SG et la QDV, en raison des limites que comportent des données probantes provenant d'un essai clinique non comparatif et non randomisé.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que le nivolumab soit remboursé chez les patients qui sont intolérants au sorafénib ou qui ont cessé le traitement par le sorafénib pour cause d'intolérance ou d'effets toxiques. Le demandeur souligne qu'il n'y a pas d'options thérapeutiques pour ces patients et que, même si le régofarénib est une option pour les patients dont la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib, les patients intolérants au sorafénib ne peuvent tolérer le régofarénib.

Pour la majorité des patients en traitement de deuxième intention qui font l'objet de l'analyse des données regroupées, le CHC a évolué pendant le traitement par le sorafénib; seule une proportion beaucoup plus petite de patients est considérée comme intolérante au sorafénib (8,3 %, n = 12). Il y a effectivement un grand besoin à combler pour ce qui est des patients dont la maladie progresse pendant un traitement par le sorafénib ou qui sont intolérants à ce médicament, les options étant limitées. En dépit de cela, le CEEP réitère qu'il n'est pas convaincu

que le nivolumab procure un bénéfice clinique global net en raison des limites que comportent des données probantes provenant d'un essai clinique non comparatif et non randomisé. Il rappelle que l'ampleur de l'effet du nivolumab par rapport à celui d'autres traitements est incertaine.

Le Comité discute de la possibilité de présenter une nouvelle demande mieux étayée pour justifier le remboursement du nivolumab. De nouvelles données cliniques issues de comparaisons avec des options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle dans le traitement de la maladie qui a progressé pendant un traitement par le sorafénib ou aux patients qui sont intolérants à ce médicament pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation adressée au PPEA si des données sur l'efficacité comparative importantes dans la prise de décision, dont la SSP, la SG ou la QDV étaient disponibles. De plus, aucune analyse économique portant précisément sur les patients intolérants au sorafénib n'a été présentée. Le Comité convient que la nouvelle demande devrait s'appuyer sur de nouvelles données cliniques et aussi sur une évaluation économique portant précisément sur les patients intolérants au sorafénib.

Pour ce qui est de la faisabilité de la tenue d'un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III auprès de cette population de patients, des ECR ont été menés auprès de patients dont le CHC a évolué et des essais cliniques de phase III étudient d'autres traitements dans cette population de patients, notamment l'étude RESORCE qui compare le régorafénib au TSO et l'essai en cours KEYNOTE-240 comparant le pembrolizumab au TSO. En outre, les cliniciens inscrits estiment que la décision de rembourser le nivolumab dans le traitement du CHC chez ces patients devrait être fondée sur des données probantes issues d'ECR de phase III. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'ECR de phase III confirmant l'efficacité clinique du nivolumab dans le traitement de deuxième intention du CHC comparativement à d'autres traitements, mais un ECR de phase III en cours compare le nivolumab et le sorafénib dans le traitement de première intention. Cependant, le Comité considère que cet essai clinique en cours est hors de propos pour ce qui est du remboursement demandé.

En l'absence de comparaisons directes entre le nivolumab et d'autres traitements pertinents, le CEEP se penche sur les résultats des comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises. Ces CTI ont pour objectif d'estimer l'efficacité comparative sur les plans de la SSP et de la SG seulement; elles font abstraction du TRO, de la QDV et de l'innocuité, des aspects qui ne sont pas analysés. Le Comité constate que certaines lacunes des données probantes soulèvent une incertitude considérable quant à l'effet du traitement par le nivolumab comparativement au TSO ou au régorafénib. Les données soumises sont difficiles à interpréter, de sorte que la possibilité de tirer une conclusion des CTI est limitée. Le Comité a accepté de prendre en considération des données probantes provenant d'études non comparatives lors d'autres évaluations pour des motifs tenant au contexte particulier de la maladie et de l'efficacité observée du médicament. Toutefois, dans le cas qui nous occupe, il n'est pas convaincu du bénéfice clinique global net du nivolumab en raison de l'absence de données probantes démontrant qu'il est plus avantageux que d'autres traitements comme le TSO et le régorafénib, de la faisabilité d'un ECR dans le contexte de cette maladie, du bref suivi de l'essai et de l'importance clinique douteuse du taux de réponse au traitement dans la population de patients dont il est question dans la demande de remboursement. Il s'ensuit que le Comité ne peut se prononcer au sujet de l'efficacité comparative du nivolumab dans le traitement du CHC qui a progressé pendant le traitement par le sorafénib ou chez les patients qui sont intolérants au sorafénib.

Le CEEP délibère à propos des commentaires sur le nivolumab d'un groupe de défense des patients. Les observations portant précisément sur le nivolumab proviennent de professionnels de la santé, mais le Comité prend également en considération les commentaires indirects des patients recueillis selon les modes de communication du groupe parce qu'ils offrent un autre aperçu de la question. Aucun des patients ayant commenté le sujet n'a été traité par le nivolumab. Pour les patients, il est important d'avoir, après le traitement par le sorafénib, plus d'options efficaces, qui améliorent la QDV en entraînant moins d'effets secondaires en nombre et en intensité, qui maîtrisent les symptômes et qui leur donnent espoir. En ce moment, il n'y a pas d'options thérapeutiques remboursées au Canada lorsque la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib. Le CEEP a récemment recommandé le remboursement du régorafénib dans cette indication; cependant, il n'est pas remboursé encore par les régimes publics au Canada. En définitive, bien que le Comité sache qu'il est important pour les patients d'avoir à leur disposition d'autres options de traitement, il n'est pas certain que le nivolumab répond aux principales attentes des patients qui souhaitent des options thérapeutiques plus efficaces dont les effets secondaires sont tolérables, afin de jouir d'une meilleure QDV.

Le Comité délibère à propos du rapport cout/efficacité du nivolumab. La limite inférieure du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) estimée par le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA est supérieure aux estimations du demandeur dans la comparaison entre le nivolumab et le TSO ou le régorafénib. Le GOE n'a pas fourni d'estimations de la limite supérieure du RCED dans cette comparaison en raison de l'incertitude des estimations de l'effet provenant de comparaisons indirectes. Les hypothèses sur lesquelles s'appuie l'estimation de la limite inférieure du RCED produite par le GOE vont comme suit : raccourcissement de l'horizon temporel, ramené de la vie entière à trois ans, pour représenter les patients atteints d'un CHC qui a évolué, des valeurs d'utilité qui représentent

les patients vus dans la pratique clinique et d'autres courbes de SSP et de SG pour le TSO qui correspondent mieux à la population de patients qui reçoivent un TSO. Ces modifications ont pour effet de hausser les estimations du RCED. Le GOE n'a pu estimer une limite supérieure du RCED en raison de l'absence d'estimation de l'effet comparatif direct et de l'impossibilité d'évaluer l'incertitude dans les CTI soumises. De plus, le GOE n'a pu évaluer l'effet du traitement prolongé par le nivolumab — scénario plausible étant donné que l'essai clinique a autorisé la poursuite du traitement après la progression de la maladie. En accord avec le GOE, le Comité convient que la limite inférieure du RCED est éminemment incertaine et que la limite supérieure estimée est inconnue au vu des limites du modèle soumis. Somme toute, l'ampleur du bénéfice à long terme du nivolumab est inconnue en raison des limites des données indirectes sur l'efficacité comparative et de l'absence de données à long terme. Au prix indiqué, le nivolumab n'est pas rentable dans cette population comparativement au TSO ou au régorafénib. Le Comité souligne l'incertitude considérable entourant les estimations du rapport coût/efficacité, attribuable à l'absence de données sur l'efficacité comparative provenant de comparaisons directes dans l'évaluation économique soumise.

Le CEEP discute des facteurs qui pourraient influencer sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel du nivolumab dans le traitement du CHC qui a progressé durant le traitement par le sorafénib ou chez les patients qui sont intolérants à ce médicament. L'administration du nivolumab nécessiterait du temps d'occupation du fauteuil en chimiothérapie et des ressources infirmières supplémentaires. En outre, le Groupe consultatif provincial (GCP) demande des précisions sur la séquence des traitements, la durée du traitement par le nivolumab et la pertinence de la reprise du traitement par le nivolumab après une pause thérapeutique. Le GCP ajoute qu'un essai clinique de phase III en cours compare le nivolumab et le sorafénib dans le traitement de première intention; le CEEP estime qu'une nouvelle demande d'évaluation serait nécessaire pour étudier la question du remboursement du nivolumab dans le traitement de première intention. Enfin, dans l'analyse d'impact budgétaire soumise, le demandeur pose l'hypothèse selon laquelle la part de marché du nivolumab en deuxième intention diminuerait avec le temps parce qu'il serait offert en première intention. En ce moment, le nivolumab n'est pas offert dans le traitement de première intention au Canada, et l'hypothèse du demandeur sous-entend que les résultats de l'essai clinique en cours comparant le nivolumab et le sorafénib en première intention seront favorables au nivolumab. Le Comité n'est pas certain quant aux hypothèses sur lesquelles repose l'analyse d'impact budgétaire soumise et conclut que l'impact budgétaire est probablement sous-estimé.

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, la Fondation canadienne du foie;
- les commentaires de cliniciens inscrits; et
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le demandeur, Bristol-Myers Squibb Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP.

La recommandation initiale du CEEP veut que le nivolumab ne soit pas remboursé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique chez les patients intolérants au sorafénib ou dont la maladie a progressé pendant le traitement par le sorafénib. Selon la rétroaction à propos de cette recommandation initiale, le GCP l'appuie, les cliniciens inscrits y sont favorables en partie, alors que le demandeur est en désaccord avec cette décision. Le groupe de défense des intérêts des patients, la Fondation canadienne du foie, n'a pas transmis de rétroaction à ce sujet.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du nivolumab dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (qui ne se prête pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique en cas d'intolérance au sorafénib ou de progression de la maladie pendant le traitement par le sorafénib.

Études retenues : un essai clinique de phase I/II non comparatif et analyses de données regroupées sur un sous-groupe de patients de la phase de prolongation de l'essai

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase I/II en cours, international, non comparatif, ouvert et multicentrique qui évalue l'efficacité et l'innocuité du nivolumab dans le traitement du CHC avancé chez des patients non traités pour certains et traités déjà par le sorafénib pour d'autres (étude CheckMate 040). L'évaluation du PPEA et les délibérations du CEEP sont centrées sur les patients traités en deuxième intention dans la phase de prolongation de l'essai CheckMate 040, ces patients correspondant à la population de patients dont il est question dans la demande de remboursement. Plus précisément, les analyses de données regroupées englobent les patients en traitement de deuxième intention (n = 145) dont la maladie a progressé pendant le traitement par le sorafénib ou qui sont intolérants au sorafénib, quelle que soit l'étiologie. Ce groupe de patients comprend 68 % de la population originale de l'essai clinique. Une première évaluation de l'efficacité, effectuée le 15 mars 2016, montre des taux de réponse évaluée par l'investigateur uniformes dans les quatre cohortes de la phase de prolongation. Par suite de cette évaluation, le plan d'analyse statistique de l'essai a été modifié pour prévoir des analyses globales de l'efficacité regroupant les patients des quatre cohortes afin de renforcer l'estimation du taux de réponse objective (TRO).

Le nivolumab est administré à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la cessation du traitement. L'essai clinique autorise la poursuite du traitement même si la maladie progresse pourvu que le patient tolère toujours le médicament et en retire un bénéfice clinique. L'essai n'autorise pas la modification de la dose, mais permet le report de dose pendant un maximum de six semaines (42 jours).

Dans l'essai clinique CheckMate 040, l'intolérance au sorafénib s'entend de la survenue d'un événement indésirable (EI) de grade 2 lié au médicament qui persiste en dépit d'un traitement symptomatique complet conformément aux normes de l'établissement *et* qui persiste ou resurgit après une interruption du traitement par le sorafénib de 7 jours à tout le moins et une diminution de la dose d'un cran (à 400 mg une fois par jour). La définition précise également la survenue d'un événement indésirable (EI) de grade 3 lié au médicament qui persiste en dépit d'un traitement symptomatique complet conformément aux normes de l'établissement *ou* qui persiste ou resurgit après une interruption du traitement par le sorafénib de 7 jours à tout le moins et une diminution de la dose d'un cran (à 400 mg une fois par jour).

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur une évaluation critique d'une comparaison de traitements indirecte entre le nivolumab et d'autres comparateurs pertinents, dont le traitement symptomatique optimal (TSO) et le régorafénib.

Population étudiée : cohorte de patients en traitement de deuxième intention comprenant des patients dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement par le sorafénib et un petit groupe de patients considérés comme étant intolérants au sorafénib

Les critères d'admissibilité à l'essai clinique CheckMate 040 vont comme suit : CHC avancé confirmé à l'examen histologique, qui ne se prête pas à une chirurgie curative ou à un traitement local, avec ou sans infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB); infection par le VHB nécessitant une thérapie antivirale et charge virale inférieure à 100 UI/mL à la sélection; CHC non traité ou CHC qui a progressé au cours d'un traitement antérieur comprenant le sorafénib; intolérance au sorafénib ou refus de traitement par le sorafénib, indice Child-Pugh de six ou moins (classe A Child-Pugh) et indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 1 ou moins.

La cohorte en traitement de deuxième intention est formée en majorité de patients dont la maladie a progressé pendant ou après le traitement par le sorafénib (91 %, n = 132) et comprend un petit groupe de patients considérés comme étant intolérants au sorafénib (8,3 %, n = 12). Seul un patient de cette cohorte (< 1 %) a refusé le traitement par le sorafénib.

Dans cette cohorte, 27 patients (18,6 %) ont reçu déjà des traitements systémiques (deux ou plus) en plus du sorafénib. La majorité des patients sont en Asie (49 %) et en Europe (40 %); les autres (11 %) sont aux États-Unis ou au Canada. La plupart sont des hommes (77 %), asiatiques ou blancs (98 %) et âgés de moins de 65 ans (56 %). L'âge médian des patients de la cohorte est de 63 ans. Pour ce qui est de l'étiologie, la plupart des patients (50 %) n'ont pas d'infection, alors que 30 % sont infectés par le VHB et 21 % par le VHC. La plupart des patients (89 %) en sont au stade C de Barcelone (Barcelona Clinical Liver Cancer), ont un indice Child-Pugh de 5 (67 %) et un indice ECOG de 0 (64 %); 71 % ont des métastases extrahépatiques et 40 %, un envahissement vasculaire.

Pour environ 20 % des patients de la cohorte, la période allant du diagnostic à la première dose de nivolumab est de cinq ans ou plus, et la période médiane allant du diagnostic à la première dose de nivolumab est de 26,5 mois. Par

comparaison, cette période est de 21 mois dans l'étude RESORCE (régorafénib). À noter que le taux de survie médian à cinq ans des patients atteints d'un CHC va de 5 % à 6 %. Par conséquent, il semble qu'un biais de sélection soit présent dans l'essai CheckMate 040, favorisant les cas de CHC peu évolutifs (meilleur pronostic).

La durée médiane du traitement dans la cohorte en traitement de deuxième intention est de 5,26 mois et 78 patients (54 %) ont poursuivi le traitement après la progression de la maladie. Au moment de l'analyse de l'efficacité globale, 24 patients (17 %) étaient encore en traitement de deuxième intention par le nivolumab, alors que les autres (121 patients, 83 %) avaient cessé le traitement. La maladie en évolution est le principal motif d'arrêt de traitement (n = 107, 74 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse objective, ampleur incertaine du bénéfice comparatif

Les principaux résultats sur l'efficacité sur lesquels le CEEP s'est penché sont le taux de réponse objective (TRO), déterminée à l'insu par un comité d'évaluation indépendant en fonction des critères RECIST version 1.1, principal critère d'évaluation de l'efficacité, et des résultats secondaires soit la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Dans la cohorte en traitement de deuxième intention, le TRO selon le comité indépendant est de 14,5 % (IC à 95 % de 9,2 % à 21,3 %). Cette estimation du TRO ne franchit pas le seuil de l'importance clinique préétabli dans le plan d'analyse statistique, car la limite inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 10 %. Le TRO selon le comité indépendant se fonde principalement sur les réponses partielles (17 %, n = 24), et le taux de réponse complète est de 1 % (n = 2). Les quatre cohortes, qui se distinguent par l'étiologie, ont manifesté des réponses.

La SSP médiane, selon l'évaluation du comité indépendant, chez les patients en traitement de deuxième intention dans la phase de prolongation est de 2,8 mois (IC à 95 % de 2,6 à 4,0 mois), établie d'après 119 événements de progression. La SSP selon l'évaluation de l'investigateur est de 4,1 mois (IC à 95 % de 2,8 à 5,5 mois).

Dans cette cohorte en traitement de deuxième intention au cours de la phase de prolongation, 81 décès surviennent. La SG médiane est de 15,6 mois (IC à 95 % de 13,24 à 18,89 mois). À 12 et 18 mois, le taux de SG estimé est respectivement de 60 % (IC à 95 % de 54,1 % à 67,5 %) et de 44 % (IC à 95 % de 35,3 % à 51,9 %). La SG médiane selon l'étiologie est semblable, soit 16,3 mois (IC à 95 % de 11,3 à 19,94 mois) chez les patients non infectés, 14,9 mois (IC à 95 % de 9,3 mois à non estimable) chez les patients infectés par le VHB et non atteinte chez les patients infectés par le VHC.

Résultats rapportés par les patients : pas de différence d'importance clinique pour ce qui est de la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (QVLS), telle qu'elle est rapportée par les patients dans le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D), est un paramètre exploratoire. L'écart entre le score initial et le score à un moment d'évaluation durant le traitement qui correspond à 0,08 est considéré comme étant la différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour ce qui est de l'indice d'utilité EQ-5D, alors que l'écart de 7 est la DMIC pour ce qui est de l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'EQ-5D. Les scores indiciels EQ-5D sont stables pendant le traitement, sans variation importante des scores initiaux (moyenne de 0,85; IC à 95 % de 0,82 à 0,89) à la semaine 25 (moyenne de 0,83; IC à 95 % de 0,77 à 0,87). La variation moyenne des scores est de -0,014 (IC à 95 % de -0,06 à 0,03), loin de la DMIC de 0,08. Les scores à l'ÉVA EQ-5D sont également stables, sans variation importante des scores initiaux (moyenne de 74,5; IC à 95 % de 69,9 à 79,2) à la semaine 25 (moyenne de 75,8; IC à 95 % de 69,3 à 82,4). La variation moyenne des scores est de 3,1 (IC à 95 % de -1,0 à 7,6), loin de la DMIC de 7. Somme toute, il n'y a pas de différence d'importance clinique de QDV entre le début de l'étude et la période de traitement.

Innocuité : selon des données probantes limitées, toxicité tolérable et maîtrisable

Les EI toutes causes confondues les plus fréquemment rapportés sont la fatigue (35,9 %), le prurit (28,3 %), la diarrhée (26,9 %), la douleur abdominale (24,1 %), la toux (22,1 %) et la baisse d'appétit (21,4 %). Des EI de grade 3 ou 4, toutes causes confondues, surviennent chez 49 % des patients; ils sont principalement attribuables à la douleur abdominale (3,4 %) et à la fatigue (2,8 %). Onze pour cent des patients abandonnent le traitement pour cause d'EI. Des EI graves liés au médicament se produisent chez 9 % des patients, et 2 % des patients abandonnent le traitement en raison d'un effet secondaire du médicament, soit la stomatite, la polyarthrite et la pneumonite. Au verrouillage de la base de données le 29 novembre 2016, l'on dénombrait 65 décès (45 %) dans la cohorte de patients en traitement de deuxième intention; 91 % des décès sont dus à la progression de la maladie, et respectivement 8 patients (5,5 %) et 29 patients (20 %) sont décédés dans les 30 et 100 jours de la dernière dose de nivolumab.

Limites : pas de données issues d'une comparaison directe avec le traitement symptomatique optimal ou le régorafénib

Le demandeur a transmis des CTI pour offrir des estimations de l'efficacité comparative du nivolumab et de comparateurs pertinents dans le traitement de deuxième intention du CHC avancé chez des patients dont la maladie a progressé pendant le traitement par le sorafénib ou qui sont intolérants à ce médicament. Les CTI comprennent des analyses de comparaisons indirectes ajustées selon les covariables et selon l'appariement pour obtenir des estimations comparatives de la SG et de la SSP. Le fabricant a financé ces analyses, lesquelles n'ont pas été publiées intégralement ni n'ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA a évalué d'un œil critique la méthodologie et les résultats des CTI conformément aux recommandations du groupe de travail ISPOR sur les comparaisons de traitements indirectes et aux pratiques exemplaires en matière de comparaisons indirectes ajustées par appariement. L'évaluation critique porte exclusivement sur les CTI ayant trait à des comparateurs appropriés dans le contexte canadien, c'est-à-dire le TSO et le régorafénib. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA a relevé un certain nombre de limites, dont des différences sur le plan de caractéristiques initiales importantes des patients dans les essais cliniques retenus, un biais de sélection favorisant des cas de CHC peu évolutif, des problèmes méthodologiques dans l'ajustement par covariable et l'appariement et l'utilisation de données Kaplan Meier numérisées de qualité inégale dans les analyses. Pour ce qui est de la SG, les résultats de l'analyse ajustée par covariable et ceux des comparaisons indirectes ajustées selon l'appariement sont cohérents et illustrent un bénéfice statistiquement significatif du nivolumab par comparaison avec le TSO/placébo et le régorafénib. En ce qui a trait à la SSP, les analyses font ressortir un bénéfice du traitement par le nivolumab à peine mieux que celui du TSO/placébo. Mais, il n'y a pas de différence de SSP entre le nivolumab et le régorafénib. De l'avis de l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats des CTI au vu des limites des analyses. Ces limites sont la source d'une incertitude considérable quant aux estimations obtenues.

Besoin et fardeau de la maladie : à l'heure actuelle, pas d'options de traitement financées après la progression de la maladie pendant le traitement par le sorafénib

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués au Canada. Le choix du traitement et le pronostic des patients atteints d'un CHC sont fonction de l'étendue de la maladie, de la réserve hépatique fonctionnelle et de l'indice fonctionnel. La classe Child-Pugh (A, B ou C) est la mesure la plus couramment utilisée pour évaluer la réserve hépatique. Le pronostic des patients atteints d'un CHC inopérable avancé non traité est mauvais, la SG médiane étant de moins d'un an. Le sorafénib est présentement d'usage autorisé et remboursé au Canada comme traitement systématique de première intention des patients atteints d'un CHC avancé de classe Child-Pugh A. Lorsque la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib, le pronostic s'assombrit davantage, et il n'y a actuellement pas de traitement remboursé offert en dehors des essais cliniques outre le TSO. Le CEEP a récemment recommandé le remboursement du régorafénib dans le traitement du CHC qui a progressé pendant le traitement par le sorafénib sous réserve d'une amélioration de son rapport coût/efficacité. Cependant, il n'est pas remboursé encore au Canada. De plus, il n'y a aucune option thérapeutique pour les patients qui sont intolérants au sorafénib. Par conséquent, le CEEP conclut à l'existence d'un besoin important à combler dans ce contexte.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin à combler pour les patients dont la maladie a progressé pendant le traitement par le sorafénib et les patients qui sont intolérants au sorafénib

Les cliniciens soulignent le besoin à combler dans le traitement du CHC; les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle étant limitées; le nivolumab pourrait être utile. Le fait que la demande de remboursement du nivolumab se fonde sur un essai clinique de phase I/II les laisse perplexes; à leur avis, l'essai clinique de phase II n'est probablement pas suffisant pour étayer une recommandation de remboursement d'un médicament. Les cliniciens estiment que la décision d'entériner l'usage du nivolumab devrait reposer sur les données issues d'un essai clinique de phase III comparatif randomisé.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs et attentes des patients au sujet du traitement : besoin d'options thérapeutiques plus efficaces après le traitement par le sorafénib

Le CEEP se penche sur les commentaires sur le nivolumab d'un groupe de défense des patients. Les observations portant précisément sur le nivolumab proviennent de professionnels de la santé, mais le Comité prend également en considération les commentaires indirects des patients recueillis selon les modes de communication du groupe parce qu'ils offrent un autre aperçu de la question. Aucun des patients ayant commenté le sujet n'a été traité par le nivolumab. Les principaux symptômes que manifestent les patients atteints d'un CHC sont la fatigue, la douleur abdominale et la nausée. Les patients déplorent les nombreux effets secondaires et la brève durée du bénéfice du traitement de première intention actuel. Il leur importe d'avoir, après le traitement par le sorafénib, plus d'options

efficaces, qui améliorent la QDV en entraînant moins d'effets secondaires. En ce moment, il n'y a pas d'options thérapeutiques remboursées au Canada lorsque la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib. Le CEEP a récemment recommandé le remboursement du régorafénib dans cette indication; cependant, il n'est pas remboursé encore par les régimes publics au Canada. En définitive, bien que le Comité sache qu'il est important pour les patients d'avoir à leur disposition d'autres options de traitement, il n'est pas certain que le nivolumab répond aux principales attentes des patients qui souhaitent des options thérapeutiques plus efficaces dont les effets secondaires sont tolérables, afin de jouir d'une meilleure QDV.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant le nivolumab au TSO ainsi qu'une analyse de scénario comparant le nivolumab au régorafénib.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

La population de patients modélisée est la cohorte en traitement de deuxième intention dans l'essai clinique CheckMate 040; elle est formée de patients atteints d'un CHC avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique dont la maladie a progressé durant ou après le traitement par le sorafénib ou qui sont intolérants au sorafénib.

Les couts pris en compte sont le cout d'acquisition des médicaments, celui de l'administration des médicaments et de la surveillance, celui de la prise en charge de la progression de la maladie, celui des soins palliatifs et celui de la prise en charge des EI.

Les principales estimations de l'efficacité prises en compte dans l'analyse sont la SG, la SSP et le délai d'arrêt de traitement (pour déterminer la durée du traitement par le nivolumab ou le régorafénib) et les valeurs d'utilité et de désutilité. La comparaison entre le nivolumab et le TSO ou le régorafénib est étayée par les CTI parrainées par le fabricant. Les principales données sur l'efficacité sur lesquelles reposent les CTI proviennent de l'essai clinique CheckMate 040 pour ce qui est du nivolumab, de l'essai BRISK-PS pour ce qui est du TSO et de l'essai RESORCE pour ce qui est du régorafénib.

Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

Le nivolumab coute 782,40 \$ la fiole de 40 mg ou 1 956 \$ la fiole de 100 mg. À la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes le jour 1 de chaque cycle de 14 jours, le cout de la cure est de 4 474,62 \$.

Aucun cout n'a été affecté au TSO.

Le régorafénib coute 6 115,51 \$ l'emballage de 84 comprimés de 40 mg. Le cout total de l'administration est de 2 038,50 \$.

Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable au prix indiqué

Le Comité délibère à propos du rapport cout/efficacité du nivolumab comparativement au TSO. La limite inférieure du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) estimée par le GOE (193 458 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]) est supérieure à l'estimation du demandeur (161 944 \$ l'AVAQ). La limite supérieure du RCED n'a pu être estimée en raison de l'incertitude des estimations de l'efficacité comparative provenant des comparaisons de traitements indirectes soumises.

Le Comité délibère également à propos du rapport cout/efficacité du nivolumab comparativement au régorafénib d'après une analyse de scénario. La limite inférieure du RCED estimée par le GOE (159 708 \$ l'AVAQ) est supérieure à l'estimation du demandeur (135 584 \$ l'AVAQ).

Le Comité convient du bienfondé des hypothèses sur lesquelles s'appuient les estimations du GOE dans la comparaison entre le nivolumab et le TSO ou le régorafénib et il appuie l'analyse du GOE fondée sur :

- le raccourcissement de l'horizon temporel, ramené de la vie entière à trois ans, après avoir tenu compte de l'opinion du groupe d'orientation clinique;
- l'utilisation des valeurs d'utilité provenant de la revue systématique du PPEA sur le régorafénib dans le traitement de deuxième intention du CHC après le traitement par le sorafénib; ces valeurs concordent mieux avec celle de patients dont la maladie a progressé; et
- l'utilisation des courbes de SSP et de SG de l'essai clinique RESORCE plutôt que celles de l'essai BRISK qui correspondent mieux à la population de patients qui reçoivent un TSO.

Ces modifications des estimations de l'effet et du coût différentiels se traduisent par une augmentation des estimations de la limite inférieure du RCED. Le GOE n'a pu estimer une limite supérieure du RCED en raison de l'absence d'estimation de l'effet comparatif direct et de l'impossibilité d'évaluer l'incertitude dans les CTI soumises. De plus, le GOE n'a pu évaluer l'effet du traitement prolongé par le nivolumab — scénario plausible étant donné que l'essai clinique a autorisé la poursuite du traitement après la progression de la maladie. Le GOE a demandé un modèle mis à jour pour évaluer l'effet du traitement prolongé, mais le demandeur n'en a pas offert. En accord avec le GOE, le Comité convient que la limite inférieure du RCED est éminemment incertaine et que la limite supérieure estimée est inconnue au vu des limites du modèle soumis. Somme toute, l'ampleur du bénéfice à long terme du nivolumab est inconnue en raison des limites des données indirectes sur l'efficacité comparative et de l'absence de données à long terme. Au prix indiqué, le nivolumab n'est pas rentable dans cette population comparativement au TSO ou au régorafénib. Le Comité souligne l'incertitude considérable entourant les estimations du rapport coût/efficacité, attribuable à l'absence de données sur l'efficacité comparative provenant de comparaisons directes dans l'évaluation économique soumise.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : ressources supplémentaires en chimiothérapie et en soins infirmiers, hypothèses incertaines dans l'analyse d'impact budgétaire

Le CEEP discute des facteurs qui pourraient influencer sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel du nivolumab dans le traitement du CHC qui a progressé durant le traitement par le sorafénib ou chez les patients qui sont intolérants à ce médicament. L'administration du nivolumab nécessiterait du temps d'occupation du fauteuil en chimiothérapie et des ressources infirmières supplémentaires. Le GCP précise qu'un essai clinique de phase III en cours compare le nivolumab et le sorafénib dans le traitement de première intention et qu'une nouvelle demande d'évaluation serait nécessaire pour étudier la question du remboursement du nivolumab dans le traitement de première intention. Le Groupe a demandé une comparaison entre le nivolumab et le TSO ou le régorafénib. En outre, il a demandé des précisions sur la séquence des traitements, la durée du traitement par le nivolumab et la pertinence de la reprise du traitement par le nivolumab après une pause thérapeutique. Enfin, dans l'analyse d'impact budgétaire soumise, le demandeur pose l'hypothèse selon laquelle la part de marché du nivolumab en deuxième intention diminuerait avec le temps parce qu'il serait offert en première intention. En ce moment, le nivolumab n'est pas offert dans le traitement de première intention au Canada, et l'hypothèse du demandeur sous-entend que les résultats de l'essai clinique en cours comparant le nivolumab et le sorafénib en première intention seront favorables au nivolumab. Le Comité n'est pas certain quant aux hypothèses sur lesquelles repose l'analyse d'impact budgétaire soumise et conclut que l'impact budgétaire est probablement sous-estimé.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Immunothérapie (anticorps monoclonal). • Solution injectable à une concentration de 10 mg/ml offerte en fioles à usage unique de 40 mg ou de 100 mg. • Administration à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.
Cancer	Carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable ou métastatique
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Environ 2 500 nouveaux cas de CHC au Canada en 2017 • Pronostic sombre, brève survie, options limitées lorsque la maladie progresse pendant le traitement par le sorafénib.
Traitement de référence actuel	Traitement symptomatique optimal.
Limite du traitement actuel	Limité aux patients à la bonne capacité fonctionnelle en raison des effets indésirables.

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 lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

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

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

- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

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

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

- Daryl Bell et les D^{rs} Winson Cheung, Avram Denburg, Kelvin Chan et Christine Kennedy qui n'étaient pas présents à la réunion.

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 du nivolumab (Opdivo) dans le traitement du CHC, trois membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre 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).