

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

### Recommandation finale au sujet du nératinib (Nerlynx) dans le traitement du cancer du sein au stade précoce

<b>Médicament</b>	Nératinib (Nerlynx)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Le traitement du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) avec surexpression/amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+) après un traitement adjuvant par le trastuzumab dans les 12 derniers mois.
<b>Demandeur</b>	Knight Therapeutics
<b>Fabricant</b>	Knight Therapeutics
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 16 juillet 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 18 avril 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 octobre 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 5 décembre 2019

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

## Recommandation finale du CEEP

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

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	Le nératinib coûte 45 \$ le comprimé de 40 mg. À la posologie recommandée de 240 mg (six comprimés de 40 mg) une fois par jour par la voie orale, le nératinib coûte 270 \$ par jour, 7 560 \$ par période de 28 jours ou 98 550 \$ par an.
<b>Recommandation du CEEP</b> <input type="checkbox"/> Rembourser <input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser  * Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le nératinib (Nerlynx) dans le traitement du cancer du sein RH+ avec surexpression/amplification de HER2 (HER2+) après un traitement adjuvant par le trastuzumab dans les 12 derniers mois.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu du bénéfice net d'importance clinique du nératinib en traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ et HER2+ de stade précoce après un traitement par le trastuzumab terminé dans l'année écoulée (sous-groupe pour lequel le promoteur demande le remboursement du médicament). L'ampleur du bénéfice de survie sans maladie invasive (SSMI) est éminemment incertaine parce que l'effet du traitement est estimé dans une analyse par sous-groupe non prévue portant sur un sous-ensemble de patientes RH+ <u>et</u> ayant terminé un traitement par le trastuzumab dans l'année écoulée, et en raison d'autres limites de l'essai ayant trait à des modifications du protocole et à l'absence de données sur la survie globale (données fragmentaires non définitives) pour étayer le bénéfice clinique. Le CEEP n'est pas certain que le nératinib vient combler le besoin de traitements plus efficaces pour les patientes à haut risque de récurrence après le traitement usuel par le trastuzumab.</p> <p>Bien que le CEEP sache que les patientes souhaitent avoir à leur disposition plus d'options de traitement, il n'est pas convaincu que le nératinib après le traitement adjuvant par le trastuzumab réponde aux principales attentes des patientes, à savoir une réduction du risque de récurrence, le maintien de la qualité de vie (quoique le traitement oral soit commode) et des effets secondaires minimes.</p> <p>Le Comité n'a pu en arriver à une conclusion quant au rapport cout/efficacité du nératinib en traitement adjuvant prolongé, les estimations de ce rapport n'étant pas dignes de foi en raison de l'incertitude substantielle au sujet du bénéfice différentiel sur lequel se fonde le modèle économique.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<b>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'évaluation en vue du remboursement du médicament</b> Les essais futurs sur le traitement adjuvant du cancer du sein devraient être conçus de manière à pouvoir détecter une différence sur le plan de l'effet du traitement dans la population de patientes visée par la demande de remboursement. L'essai ExteNET est toujours en cours et l'analyse finale des données sur la SG, qui dépend d'un nombre d'événements, pourrait constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation adressée au PPEA.

## 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, on dénombre chaque année environ 26 000 nouveaux cas de cancer du sein et 5 000 décès des suites de cette maladie. Environ 95 % des nouveaux cas sont à un stade précoce (I, II ou III), alors que les autres sont au stade métastatique (stade IV). Dans environ 75 % des décès attribuables au cancer du sein, la maladie, au diagnostic, n'en est pas au stade métastatique, mais évolue vers ce stade par la suite. Le cancer de stade précoce avec surexpression/amplification de HER2 (HER2+) compte pour environ 20 % des cas de cancer du sein; 50 % de ces cas sont également RH+. Le cancer du sein RH+ et HER2+ est traité en général par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante accompagnée d'un traitement par le trastuzumab pendant un an avec un traitement hormonal comme le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, des médicaments destinés à préserver la santé osseuse et de la radiothérapie au besoin. Alors que la grande majorité des cancers ne récidivent pas, plusieurs centaines de femmes décèdent chaque année des suites d'un cancer du sein RH+ et HER2+ métastatique. Il y a donc un besoin de traitements efficaces du cancer du sein à haut risque de récurrence après le traitement usuel par le trastuzumab.

Le CEEP délibère à propos des résultats de l'étude ExteNET, essai de phase III à répartition aléatoire et comparatif avec placebo qui évalue l'efficacité et l'innocuité du neratinib administré pendant 12 mois dans le traitement du cancer du sein HER2+ de stade précoce après un traitement adjuvant par le trastuzumab. La demande de remboursement du neratinib concerne un sous-groupe précis de patientes de l'essai : celles atteintes d'un cancer du sein RH+ qui ont terminé un traitement par le trastuzumab dans l'année écoulée. Dans ce sous-groupe, les analyses de la SSMI à deux ans et à cinq ans montrent un bénéfice clinique chez les patientes traitées par le neratinib, la différence de SSMI en valeur absolue étant respectivement de 4,5 % et de 5,1 %. Par comparaison, la différence absolue de SSMI entre les groupes de traitement si on considère toute la population de l'essai est respectivement de 2,3 % et de 2,5 %. Le Comité estime que l'ampleur du bénéfice de SSMI est éminemment incertaine sachant que l'analyse par sous-groupe n'est pas prévue au protocole de l'essai, qu'il s'agit d'une analyse ultérieure exploratoire des données de l'essai ExteNET. Vu que l'analyse n'a pas la puissance suffisante pour détecter une différence d'effet entre les groupes et qu'elle n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, elle devrait servir uniquement à générer des hypothèses de l'avis du CEEP. Comme le souligne le groupe d'orientation clinique (GOC), aucune des analyses par sous-groupes prévues dans le protocole de l'essai ne démontre un bénéfice relatif statistiquement significatif du neratinib au test d'interaction, ce qui donne à penser qu'il n'y a pas de différence d'effet dans les catégories des sous-groupes évalués. Par conséquent, à l'instar du GOC, le Comité remet en question la plausibilité biologique de l'allégation du promoteur voulant que le neratinib soit plus efficace dans le sous-groupe de patientes dont il est question dans la demande de financement. Quant aux modifications apportées au protocole durant l'essai (modification des critères d'admissibilité, diminution de la taille de l'échantillon, pertes de vue au suivi), elles ont pour conséquence d'accroître l'incertitude dans la détermination de l'ampleur du bénéfice clinique du neratinib par rapport au placebo. Par ailleurs, les données sur la SG ne sont pas définitives, elles ne peuvent donc ni corroborer ni réfuter les résultats au sujet de la SSMI. Sur le sujet du nombre de pilules à prendre, le Comité se demande si, dans la réalité, les manquements au chapitre de l'observance thérapeutique se traduiraient par une diminution de l'effet du traitement. Au vu des multiples sources d'incertitude associée aux données probantes, le Comité ne peut tirer de conclusion ferme quant au bénéfice clinique du neratinib dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ et HER2+ de stade précoce après un traitement par le trastuzumab dans l'année écoulée. Partageant l'avis du GOC, il estime que les résultats de l'analyse par sous-groupe ultérieure devront être validés dans un essai centré sur les patientes à haut risque de récurrence après le traitement usuel par le trastuzumab.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du promoteur et des groupes de défense des patientes selon laquelle il aurait mal interprété les résultats de l'analyse du sous-groupe de patientes dont il est question dans la demande de remboursement, il aurait déformé les modifications du protocole et leur incidence sur les résultats de l'essai et il aurait été incorrect en indiquant que des données sur la SG sont nécessaires pour corroborer le bénéfice clinique du neratinib. Le protocole de recherche de l'essai ExteNET prévoit des sous-groupes d'intérêt en fonction du statut RH (négatif versus positif) et du délai écoulé depuis l'achèvement du traitement par le trastuzumab (12 mois, moins ou plus de 12 mois). Cependant, le sous-groupe précis qui correspond à la population de patientes visée par la demande de remboursement (RH positif et fin du traitement par le trastuzumab dans les 12 derniers mois) n'est pas prévu en fait au protocole et l'analyse a été effectuée ultérieurement à titre exploratoire. Comme le soulignent le GOC et l'équipe de spécialistes de la méthodologie, le risque de résultats faux positifs est une réelle préoccupation au vu du nombre d'analyses effectuées sans ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons. Pour ce qui est des modifications du protocole, le Comité abonde dans le même sens que le GOC et les cliniciens inscrits qui ont transmis des commentaires en estimant qu'il existe bel et bien un risque que ces modifications aient influé sur les résultats de l'essai. Les

modifications 9 et 13 entraînent une diminution de 25 % de la population en intention de traiter et de 4,3 % du nombre de patientes du groupe du nératinib (comparativement au groupe du placebo), dont tient compte l'analyse du principal critère d'évaluation (SSMI); l'écart n'est pas négligeable dans un essai où le taux d'événements de SSMI est bas (9,8 % en cinq ans). À l'instar du GOC, le Comité convient que les modifications mettent en relief une limite générale de l'essai ExteNET qui n'a pas été conçu à l'origine pour restreindre le recrutement à des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ à haut risque, les plus susceptibles de tirer un bénéfice d'un traitement adjuvant prolongé. De plus, il n'est pas d'accord avec le promoteur qui prétend que des données sur la SG ne sont pas nécessaires pour corroborer le bénéfice de SSMI que procure le nératinib étant donné que la SSMI est un indicateur de substitution accepté de la SG dans le contexte du traitement adjuvant. Comme le souligne le GOC, lorsqu'un essai démontre un bénéfice de SSMI minime, comme celui observé avec le nératinib dans l'essai ExteNET, des données de SG devraient être requises pour corroborer le bénéfice clinique. Enfin, pour ce qui est des commentaires de parties prenantes au sujet de l'autorisation de commercialisation du nératinib accordée par Santé Canada et du remboursement du médicament par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), le Comité rappelle que ses décisions au nom d'un organisme indépendant d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ne sauraient être influencées par les décisions d'autres organismes. Les organismes de réglementation ont des objectifs différents de ceux des organismes d'ETS; ils se concentrent sur le degré d'efficacité minimum et le profil d'innocuité acceptable, alors que le but de l'ETS est plus vaste en ce qu'il consiste à examiner l'efficacité comparative de diverses stratégies thérapeutiques tout en prenant en compte d'autres dimensions, comme les dimensions éthique et sociale, pour établir un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et le point de vue des patients et ceux du système de soins de santé.

Au sujet du profil d'innocuité du nératinib, le CEEP constate que, dans l'essai ExteNET, les patientes traitées par le nératinib subissent plus d'effets toxiques que celles du groupe du placebo. La toxicité gastro-intestinale (GI), la diarrhée en particulier, est plus marquée dans le groupe du nératinib que dans l'autre, et elle est à l'origine de modification ou de report de dose ou de cessation du traitement pour bon nombre des patientes de ce groupe. Cette toxicité GI et ses répercussions sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) semble persister quelques mois après le début du traitement par le nératinib et elle est maîtrisable principalement par une réduction de la dose et la prophylaxie par des médicaments anti-diarrhéiques (p. ex., le loperamide comme dans l'essai CONTROL). Les deux instruments de mesure de la QVLS, les échelles Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast (FACT-B) et EuroQoL-5D (EQ-5D), illustrent une diminution des scores dans les deux groupes de traitement au troisième mois de traitement par le nératinib, puis une hausse graduelle des scores, qui se rapprochent des valeurs initiales au 12<sup>e</sup> mois; à aucun moment d'évaluation, les scores des deux instruments ne franchissent le seuil de la différence minimale d'importance clinique (DMIC). Toutefois, le Comité revoit les données sur la QVLS à la lumière de l'évaluation du GOE, qui conclut que rien ne précise si les résultats observés au cours de l'essai sont attribuables à l'effet qui s'estompe, au traitement de la toxicité ou au fait que des patientes abandonnent le traitement.

Le CEEP examine la rétroaction des groupes de défense des patientes; les patientes atteintes d'un cancer du sein souhaitent avoir accès à des options de traitement efficaces qui réduisent le risque de récurrence, maintiennent la QVLS et entraînent le moins possible d'effets secondaires. Le nératinib est la seule option thérapeutique offerte dans le traitement adjuvant prolongé; cependant, au vu de l'incertitude des données probantes soumises, le Comité n'est pas certain que le médicament réponde aux attentes des patientes, notamment pour ce qui est de la réduction du risque de récurrence, du maintien de la QVLS et des effets secondaires minimes. D'autre part, les patientes estiment que le nératinib est avantageux parce qu'il s'administre par la voie orale et elles sont prêtes à prendre le nombre de pilules requis.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction des groupes de défense des patientes selon laquelle il n'y a pas de traitement d'usage autorisé du cancer du sein à haut risque de récurrence après le traitement par le trastuzumab. Il y a effectivement un besoin d'options de traitement dans ce cas, mais comme les données probantes soumises sont limitées, on ne sait pas vraiment si le nératinib procure un bénéfice clinique important dans ce contexte sur le plan des résultats importants aux yeux des patientes.

Dans l'ensemble, après avoir examiné les données probantes sur le sous-groupe de patientes de l'essai ExteNET atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2+ qui ont achevé un traitement par le trastuzumab dans la dernière année, le CEEP n'est pas convaincu que le nératinib en traitement adjuvant prolongé procure un bénéfice clinique net à ce sous-groupe de patientes. Pour en arriver à cette conclusion, il n'a pu passer outre la grande incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSMI découlant de l'estimation de l'effet du traitement d'après une analyse par sous-groupe non prévue au protocole de recherche et de nature exploratoire, ainsi que des limites de l'essai ayant trait aux modifications du protocole et de l'absence de données sur la SG pour corroborer le bénéfice clinique. Bien que le nératinib ait un profil de toxicité maîtrisable, quoique non négligeable, on ne sait pas vraiment s'il prévient la récurrence de la maladie chez les patientes à haut risque après le traitement usuel par le trastuzumab, en entraînant le moins possible d'effets secondaires et en maintenant la QVLS.

Le CEEP délibère au sujet du rapport cout/efficacité du nératinib par comparaison avec l'absence de traitement chez des adultes atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2+ qui ont terminé un traitement adjuvant par le trastuzumab dans la dernière année. Les estimations du groupe d'orientation économique (GOE) sont plus élevées que celles du promoteur dans son analyse de référence. Le Comité est d'accord avec le GOE qui évalue que la durée de l'effet du traitement et le modèle paramétrique choisi pour extrapoler la SSMI entraînent la surestimation du bénéfice du nératinib. La majorité du bénéfice différentiel (~98 %) survient après les cinq ans que dure l'essai clinique, tandis que la plus grande partie des couts différentiels (~80%) se matérialisent la première année de traitement. Même après avoir modifié le modèle soumis dans ses analyses pour obtenir des estimations plus prudentes du rapport cout/utilité différentiel (RCUD), le GOE conclut qu'une grande incertitude persiste au sujet des estimations du rapport cout/efficacité, car la plus grande partie du bénéfice différentiel du nératinib se produit durant la période d'extrapolation et que, de ce fait, le RCUD qu'il a calculé est probablement sous-estimé. Devant cette incertitude et celle au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSMI, l'absence de données de SG et les autres limites des données probantes, le Comité ne peut tirer de conclusion quant au rapport cout/efficacité du nératinib en traitement adjuvant prolongé par comparaison avec l'absence de traitement, car les estimations présentées ne sont pas dignes de foi. Des données de SG définitives provenant de l'essai ExteNET seraient utiles pour dissiper l'incertitude dans l'évaluation économique du nératinib.

Le CEEP discute des facteurs qui pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nératinib, qui est vu comme une option additionnelle dans le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ et HER2+ de stade précoce. Comme le nératinib ne remplacera pas un autre traitement, les couts globaux du traitement de la maladie augmenteraient si le médicament était financé. L'incertitude du calcul de la population admissible en raison de l'incertitude des estimations utilisées constitue la principale limite de l'analyse d'impact budgétaire soumise de l'avis du GOE. Celui-ci a effectué des analyses exploratoires pour évaluer l'effet de divers autres paramètres associés à l'incertitude, que le promoteur n'a pas évalués; selon ces analyses, les paramètres d'influence sur l'impact budgétaire différentiel triennal sont l'augmentation de la proportion de patientes bénéficiaires d'une couverture publique, ce qui accroît l'impact budgétaire d'environ 29 % si la proportion passe de 58 % à 75 %, la modification de l'intensité de dose (de 88 % à 100 %) et de la durée de traitement (de 10,7 mois à 12 mois), ce qui hausserait l'impact budgétaire dans une proportion respective d'environ 14 % et 13 %. Les analyses mettent en évidence l'incertitude qui teinte l'analyse d'impact budgétaire soumise; l'impact budgétaire selon cette analyse pourrait être sous-estimé si on considère la prévalence du cancer du sein RH+ et HER2+.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP répond aux groupes de défense des patientes qui, dans leur rétroaction, se sont dit en désaccord avec lui sur le fait que le nératinib représente une option additionnelle dans le traitement adjuvant. Il précise que le fait de considérer le nératinib comme une option additionnelle tient au fait que le médicament ne remplacerait pas un traitement adjuvant offert actuellement.

## LES PREUVES EN BREF

Le CEEP 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 de deux groupes de défense des intérêts des patientes, le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) et la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD);
- les commentaires de cliniciens inscrits : un exposé commun de trois oncologues d'Action Cancer Ontario et l'exposé d'un clinicien de l'Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

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

- deux groupes de défense des patientes, RCCS et CORD;
- le groupe de cliniciens d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Knight Therapeutics.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser le nératinib dans le traitement du cancer du sein RH+ et HER2+ après un traitement par le trastuzumab achevé dans les 12 derniers mois. D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, les cliniciens inscrits et le GCP sont d'accord avec le Comité, alors que le promoteur et les deux groupes de défense des patientes sont en désaccord avec lui.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du nératinib en monothérapie dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ et HER2+ de stade précoce après un traitement adjuvant par le trastuzumab achevé dans les 12 derniers mois.

### Étude retenue : un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de phase III à répartition aléatoire et comparatif avec placebo, l'essai ExteNET, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement de 12 mois par le nératinib après un traitement adjuvant par le trastuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2+ de stade précoce.

Les critères d'admissibilité sont le sexe féminin, l'âge de 18 ans ou plus (20 ans ou plus au Japon), la présence d'un cancer du sein invasif HER2+ de stade I à III (critère modifié par la suite à stade II à III), absence de signes de récurrence, statut RH connu, traitement néoadjuvant ou adjuvant par le trastuzumab achevé dans les deux ans de la répartition aléatoire (critère modifié par la suite à terminé dans l'année avant la répartition aléatoire), indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. L'essai a exclu les patientes ayant manifesté une réponse pathologique complète (RCp) ou avec carcinome canalaire in situ (CCIS) et RCp axillaire au traitement néoadjuvant et les patientes ayant reçu un traitement ciblant HER2 autre que le trastuzumab. En vertu d'une randomisation centrale, les patientes sont réparties selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : le nératinib par la voie orale à la dose de 240 mg (six comprimés de 40 mg) et un placebo apparié, administrés une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'une toxicité menant à l'arrêt du traitement; la répartition aléatoire est stratifiée en fonction du statut RH, de l'atteinte ganglionnaire et du schéma de traitement par le trastuzumab (en séquence ou en parallèle avec la chimiothérapie). La dose peut être réduite à 200 mg, à 160 mg ou à 120 mg si nécessaire pour maîtriser les effets toxiques.

L'essai comporte trois parties : une période d'analyse principale de deux ans (partie A), un suivi prolongé de trois à cinq ans (partie B) et un suivi à long terme de la SG (partie C). Le protocole de l'essai a été modifié à plusieurs reprises par suite de changements du parrain de l'essai qui ont touché le devis original de l'étude. Il s'agit entre autres de trois modifications notables des critères d'admissibilité, de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude. La première modification a trait aux critères d'admissibilité et a pour but d'inclure un plus grand nombre de patientes à haut risque (stade II à III, atteinte ganglionnaire, achèvement du traitement par le trastuzumab un an ou moins avant la répartition aléatoire); elle a pour effet de réduire la taille de l'effectif, l'analyse principale devant porter sur la population après enrichissement, désignée population en intention de traiter (IT) modifiée (ITm). Une modification ultérieure a fait en sorte d'arrêter le recrutement et de tronquer la durée du suivi, qui a été ramenée de cinq à deux ans, ce qui a eu pour effet de réduire davantage l'effectif. La dernière modification rétablit l'analyse principale originale, soit la SSMI à deux ans dans la population IT comprenant les patientes à faible risque et les patientes à haut risque, et le suivi pendant cinq ans (ou plus pour la SG), de sorte que les patientes devaient donner à nouveau leur consentement au suivi prolongé. Fait à noter, les données des années trois à cinq ont été collectées de manière rétrospective, alors que les patientes étaient moins nombreuses en raison des pertes de vue au suivi.

La population IT compte 2 840 patientes réparties de manière aléatoire dans les groupes de traitement. Au terme de la période de deux ans de l'analyse principale, 53 patientes sont décédées; elles ne font donc pas partie du groupe soumis au suivi prolongé. Des 2 787 patientes en vie, 76 % (2 117) ont consenti au suivi prolongé de cinq ans.

La population de patientes visée dans la demande de remboursement est un sous-groupe de la population de l'essai ExteNET, soit les 1 334 patientes atteintes d'un cancer RH+ qui ont terminé le traitement par le trastuzumab dans la dernière année. Ce sous-groupe n'est pas précisé comme sous-groupe d'intérêt dans le protocole et le plan d'analyse statistique de l'essai, et il a été analysé ultérieurement; donc, les résultats de cette analyse sont exploratoires et descriptifs.

Le nombre de patientes ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude est de 2 816; la durée de traitement médiane est d'environ 11 mois. Plus de 75 % des patientes du groupe du nératinib ont reçu au moins 80 % de la dose prévue de 240 mg par jour durant la période de traitement.

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur l'essai CONTROL, essai de phase II ouvert en cours qui évalue l'incidence et la gravité de la diarrhée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade précoce traitées par le nératinib et en prophylaxie intensive par le lopéramide. Les trois régimes anti-diarrhéiques prophylactiques évalués dans l'essai (lopéramide seul, lopéramide et budésone ou colestipol) semblent réduire le nombre, la durée et la gravité des épisodes de diarrhée, ainsi que les modifications de dose du nératinib en raison de diarrhées, comparativement au groupe du

nélatinib de l'essai ExteNET. L'incidence et la gravité de la diarrhée au cours du traitement par le nélatinib ont diminué de façon marquée.

### Population étudiée : âge médian de 52 ans, stade II à III (71,6 %), RH+ (57,4 %) et atteinte ganglionnaire (76,4 %) pour la majorité

En général, il n'y a pas de déséquilibre notable entre les groupes de traitement pour ce qui est des caractéristiques démographiques et cliniques et des antécédents de traitement, quelle que soit la période de l'essai. Au début de l'étude, l'âge médian des patientes (N = 2 840) est de 52,3 ans; 53,3 % des patientes sont ménopausées, 71,6 % ont un cancer de stade II à III, 47,3 % ont une tumeur peu différenciée et 94 % ont un carcinome intracanalair. Plus de la moitié des patientes (57,4 %) ont un cancer RH+. Quant à l'état des ganglions, 46,8 % des patientes ont d'un à trois ganglions atteints, 29,6 % quatre ganglions atteints ou plus et 23,6 % n'ont pas d'atteinte ganglionnaire. Une majorité de patientes (62,3 %) ont reçu le trastuzumab et la chimiothérapie en parallèle avant la répartition aléatoire. Le délai médian du diagnostic à la répartition aléatoire est de 22,05 mois et le délai médian du dernier traitement par le trastuzumab à la répartition aléatoire est de 4,50 mois. La majorité des patientes (80,9 %) ont terminé le traitement par le trastuzumab dans l'année avant la répartition aléatoire, et la durée médiane du traitement adjuvant par le trastuzumab est de 11,43 mois. Les patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant sont au nombre de 721 (25,4 %); 126 (4,4 %) de ces patientes ont manifesté une RCp, 556 (19,6 %) n'ont pas manifesté de RCp, alors que la réponse n'est pas connue pour 39 patientes (1,4 %).

Les caractéristiques initiales des patientes qui ont consenti à nouveau à participer à la partie B de l'essai et de celles du sous-groupe d'intérêt (RH+ et achèvement du traitement par le trastuzumab dans la dernière année; N = 1 334) sont semblables à celles de la population IT, et les groupes de traitement sont bien équilibrés pour ce qui est de toutes les caractéristiques.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : différence de SSMI modeste favorable au nélatinib; analyse par sous-groupe ultérieure exploratoire

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai ExteNET est la SSMI qui s'entend du temps écoulé de la répartition aléatoire à la première occurrence de l'un des événements suivants : la récurrence invasive ipsilatérale, controlatérale, locorégionale ou à distance, ou le décès toutes causes confondues. Cette définition est différente de celle du système normalisé de critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai sur le traitement adjuvant du cancer du sein en ce qu'elle ne comprend pas une deuxième tumeur primitive non mammaire. Les critères d'évaluation secondaires sont la survie sans progression (SSP), y compris la survie sans maladie à distance en cas de CCIS (SSP-CCIS), le délai de récurrence à distance (DRD), l'incidence de la récurrence au système nerveux central (SNC) et la SG. La QVLS, indicateur de résultat exploratoire ici, est mesurée à l'aide des échelles Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast (FACT-B) et EuroQoL-5D (EQ-5D). Tous les indicateurs de résultats sont analysés à deux et cinq ans, à l'exception de la QVLS, qui elle est analysée à 12 mois. L'analyse définitive de la SG est prévue après 248 décès. À l'exception de l'analyse de la SG, aucune des analyses de critères secondaires ou par sous-groupe, y compris le sous-groupe d'intérêt ici, n'est ajustée pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques.

### Résultats rapportés par les patientes : pas de différence d'importance clinique sur le plan de la QVLS à 12 mois

L'essai clinique présente des résultats rapportés par les patientes de la population IT. Au total, 2 407 patientes (84,8 %) ont rempli le questionnaire FACT-B à au moins un moment d'évaluation après le début de l'étude, et les taux de réponse sont du même ordre dans les deux groupes à tous les moments d'évaluation; ils sont d'environ 80 % ou plus jusqu'au neuvième mois, après quoi ils diminuent (environ 70 %). Dans l'ensemble, les scores FACT-B diminuent dans les deux groupes durant le traitement. La différence la plus marquée entre les groupes est observée le premier mois et elle est favorable au placebo (1,7 point versus 4,6 points, différence moyenne ajustée de -2,9; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -3,7 à -2,0). La baisse initiale de QVLS s'explique par les événements indésirables (EI) GI, plus précisément la diarrhée, qui se produisent dans les premiers mois du traitement par le nélatinib. À compter du troisième mois, la diminution des scores se stabilise, et l'écart moyen avec les scores initiaux se maintient à environ trois points dans les deux groupes; toutefois, il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes. Si on considère les scores aux échelles individuelles, c'est sur le plan du bien-être physique que la différence entre les groupes est la plus grande dès le premier mois et en général, tandis que sur les plans du bien-être fonctionnel, émotionnel, social ou familial et des échelles portant sur le cancer, les différences sont négligeables. À aucun moment d'évaluation, la variation des scores FACT-B, le score global comme le score aux échelles individuelles, est d'une ampleur correspondant à la DMIC (sept à huit points).

Au total, 2 427 patientes (85,5 %) ont rempli le questionnaire EQ-5D à au moins un moment d'évaluation après le début de l'étude, et les taux de réponse sont du même ordre dans les deux groupes à tous les moments d'évaluation. Comme dans le cas du FACT-B, les taux de réponse sont d'environ 80 % ou plus jusqu'au neuvième mois, après quoi ils diminuent à environ 70 %. Au fil du temps, les scores de santé EQ-5D (échelle visuelle analogique [ÉVA] et indice global) diminuent dans les deux groupes de traitement. Au cours du premier mois, les scores moyens à l'ÉVA diminuent de 2,3 points dans le groupe du placebo et de 4,9 points dans le

groupe du nératinib (différence moyenne ajustée de  $-2,7$  [ $-3,7$  à  $-1,7$ ]). Par la suite, les scores augmentent et se rapprochent des valeurs initiales; au 12<sup>e</sup> mois, les scores moyens ont diminué d'environ 2 à 3 points. L'indice EQ-5D fluctue de la même manière (différence moyenne ajustée de  $0,02$  [ $-0,03$  à  $-0,01$ ]). À aucun moment d'évaluation, la variation de l'indice EQ-5D ou des scores ÉVA n'est d'une ampleur correspondant à la DMIC (respectivement 0,09 à 0,10 et 7 à 10 unités). La baisse initiale de QVLS selon l'EQ-5D s'explique par les EI GI, plus précisément la diarrhée, qui se produisent dans les premiers mois du traitement par le nératinib.

### Innocuité : plus grande toxicité en général et diarrhée

Les résultats sur l'innocuité sont rapportés pour la population IT. Dans l'ensemble, les patientes du groupe du nératinib sont plus nombreuses à subir des EI que les patientes du groupe de placebo, que ce soit les EI en général (98,5 % contre 88,1 %), les EI de grade 3 ou plus (49,7 % contre 13,1 %), les EI graves (7,3 % contre 6,0 %) ou les EI menant à la cessation du traitement (27,6 % contre 5,4 %), à une réduction de dose (31,3 % contre 2,5 %) ou à un report de dose (44,7 % contre 13,3 %). La diarrhée (grade 1 à 3) est l'EI le plus fréquent dans le groupe du nératinib (95,3 %); par comparaison, cet EI survient chez 35,4 % des patientes du groupe du placebo. La diarrhée est le motif d'une réduction de dose chez 372 patientes (26 %) traitées par le nératinib et 8 patientes (1 %) prenant un placebo, d'une hospitalisation chez 20 patientes (1 %) du groupe du nératinib et 1 patiente (< 1 %) du groupe du placebo, d'un abandon de traitement chez 237 patientes (17 %) du groupe du nératinib et 3 patientes (< 1 %) du groupe du placebo. Un plus grand nombre de patientes du groupe du nératinib sont également aux prises avec des EI de grade 1 ou 2 : fatigue (25 % contre 2 %), vomissement (23 % contre 8 %), douleur abdominale (22 % contre 10 %), douleur abdominale haute (14 % contre 7 %), éruption cutanée (15 % contre 7 %), perte d'appétit (12 % contre 3 %) et spasmes musculaires (11 % contre 3 %). Les EI graves sont peu fréquents (7,3 % du groupe du nératinib contre 6,0 % du groupe du placebo), et la plupart des EI graves dans le groupe du nératinib sont de nature GI ou hépatique.

### Besoin et fardeau de la maladie : traitements efficaces pour les patientes à haut risque de récurrence

Le cancer du sein RH+ et HER2+ est traité en général par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante accompagnée d'un traitement par le trastuzumab pendant un an avec un traitement hormonal comme le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, des médicaments destinés à préserver la santé osseuse et de la radiothérapie au besoin. Alors que la grande majorité des cancers ne récidivent pas, plusieurs centaines de femmes décèdent chaque année au Canada des suites d'un cancer du sein RH+ et HER2+ métastatique. Le GOC estime que le cancer du sein HER2+ métastatique est mortel. Améliorer l'évolution de l'état de santé des patientes à haut risque de récurrence après le traitement usuel par le trastuzumab est le sujet de plusieurs publications récentes, dont l'essai ExteNET, l'essai sur le pertuzumab en traitement adjuvant (APHINITY) et l'essai sur le trastuzumab emtansine (KATHERINE).

### Commentaires de cliniciens inscrits : nératinib réservé aux patientes à haut risque; dans ce contexte, le trastuzumab emtansine offre un bénéfice clinique plus important avec moins de toxicité

Deux exposés de cliniciens inscrits, l'un d'un groupe de cliniciens, l'autre d'un clinicien seul, ont été transmis.

Les cliniciens soulignent tous le besoin à combler dans le traitement du cancer du sein de stade précoce et la nécessité d'améliorer les résultats cliniques. Par ailleurs, il n'y a pas d'autres options offertes dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein de stade précoce après le trastuzumab. Le clinicien qui a transmis un exposé en son nom souligne que, chez des patientes qui ont déjà reçu une chimiothérapie et un an de trastuzumab, le nératinib, qui représente un fardeau supplémentaire en raison de la surveillance nécessaire, de sa toxicité et de la prise en charge des effets secondaires, pourrait ne pas être fortement recommandé ou accepté. Le bénéfice absolu pour la population générale de patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce est faible, et tous les cliniciens s'entendent pour dire qu'il serait préférable de réserver le nératinib aux patientes à haut risque de récurrence, dont celles ayant une atteinte ganglionnaire (N2 surtout) et une tumeur volumineuse (T3 ou T4), pour qui un bénéfice absolu plus grand est escompté. Tous préfèrent également le trastuzumab emtansine après le traitement néoadjuvant plutôt que le traitement adjuvant prolongé par le nératinib au vu des résultats de l'essai KATHERINE jugés plus importants sur le plan clinique et du profil d'effets secondaires du trastuzumab emtansine considéré comme plus favorable. Quant à savoir si les résultats obtenus avec le nératinib peuvent être généralisés à d'autres sous-groupes (stade 1, pas d'atteinte ganglionnaire, petite tumeur, fin du traitement par le trastuzumab dans les deux dernières années, après traitement néoadjuvant/adjuvant par le pertuzumab plus trastuzumab), les opinions divergent.



## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade précoce : réduction du risque de récurrence, maintien de la QVLS et effets secondaires minimes

Deux groupes de défense des intérêts de patients, le RCCS et CORD, ont fait parvenir des commentaires au sujet du nératinib dans le traitement du cancer du sein HER2+ après un traitement adjuvant par le trastuzumab. Les deux groupes soulignent les répercussions physiques et émotionnelles du diagnostic et du traitement du cancer du sein. Les patientes interrogées par le RCCS précisent que les traitements bouleversent la vie, non seulement parce qu'ils nécessitent des déplacements et du temps, mais également parce qu'ils entraînent de nombreux effets secondaires. Elles ont subi divers traitements (opération, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie), qu'elles qualifient d'efficaces en général et dont les effets secondaires comprennent une toxicité cardiaque, de la fièvre, de la fatigue, de la diarrhée, de la myalgie et de l'arthralgie et des nausées. La tolérabilité des effets secondaires varie d'une patiente à une autre; pour certaines, ces effets sont maîtrisables, pour d'autres, ils sont difficiles à tolérer ou perdurent (neuropathie). Les traitements altèrent aussi la qualité de vie; à cet égard, les patientes mentionnent la fatigue, l'incapacité à travailler et la charge financière, alors que d'autres n'ont pas un accès commode au traitement. Les aspects les plus importants pour les patientes au moment de choisir un traitement sont la réduction du risque de récurrence, le maintien de la qualité de vie et des effets secondaires minimes. Les cinq patientes interrogées qui ont été traitées par le nératinib ont subi des effets secondaires soit dès le début du traitement par le nératinib, soit dans les deux semaines de la première dose. L'effet secondaire le plus courant est la diarrhée, qualifiée de grave ou très grave par quatre des cinq patientes. Du loperamide a été prescrit à quatre patientes en prophylaxie avant d'amorcer le traitement par le nératinib et pendant le traitement; la prophylaxie a permis de réduire la gravité et la fréquence de la diarrhée, sans toutefois l'éliminer complètement, durant les deux à quatre premiers mois de traitement. Les autres effets secondaires mentionnés sont le vomissement, la fièvre, les maux de ventre, les céphalées et la toxicité hépatique. Les patientes qui ont reçu le nératinib sont prêtes à tolérer bien des choses pour augmenter leur chance de vivre sans récurrence ou métastase, même si cette chance est mince. Les effets secondaires prennent nettement le pas sur les difficultés que pose le traitement.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le GOE a évalué une analyse cout/utilité (les effets cliniques mesurés selon le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ]) et une analyse cout/efficacité (les effets cliniques mesurés selon le gain d'années de vie) du nératinib comparativement à l'absence de traitement chez des adultes atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2+ qui ont terminé le traitement adjuvant par le trastuzumab depuis moins d'un an.

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

Le modèle de Markov soumis comprend cinq états de santé : SSMI, récurrence locale, rémission, récurrence à distance et décès. L'évaluation économique est fondée sur l'efficacité clinique (SSMI) et les données sur les EI (données collectées pendant cinq ans) portant sur un sous-groupe de patientes de l'essai ExteNET qui correspond à la population de patientes dont il est question dans la demande de financement du médicament. Les données sur l'utilité proviennent de l'essai ExteNET et d'autres publications internationales ayant trait à des personnes atteintes d'un cancer du sein et à des personnes en bonne santé.

Les couts pris en compte dans l'évaluation économique sont ceux d'acquisition et d'administration des médicaments, ceux des ressources médicales utilisées avant et après la récurrence et ceux de la prise en charge des EI.

### Couts liés au médicament : traitement pendant un an

Au prix indiqué par le promoteur, le nératinib coûte 45 \$ le comprimé de 40 mg. À la posologie recommandée de 240 mg (six comprimés de 40 mg) par la voie orale une fois par jour, il coûte 270 \$ par jour, 7 560 \$ par période de 28 jours et 98 550 \$ par an.

### Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude substantielle des estimations du rapport cout/efficacité

La meilleure estimation (probabiliste) du promoteur établit le RCU à 46 936 \$ l'AVAQ dans un horizon temporel de 55 ans (vie entière). Les estimations soumises du rapport cout/efficacité du nératinib sont déterminées par les résultats extrapolés au-delà de la période de cinq ans de l'essai, alors que moins de 3 % du bénéfice différentiel se produit durant cette période et que la majorité des couts différentiels (80 %) se matérialisent la première année. L'analyse soumise, qui repose sur des données couvrant cinq ans (analyse de sensibilité), comporte des limites tenant à la collecte de données rétrospective et aux pertes de vue au suivi. Le GOE a demandé au promoteur de fournir une analyse utilisant les données collectées pendant deux ans, soit les données qui ont fait l'objet de l'analyse principale du critère d'évaluation de l'efficacité, pour valider les résultats de son analyse de référence. Le promoteur a offert une version abrégée du modèle incorporant ces données, mais cette version du modèle n'a pas la flexibilité permettant de mettre à l'épreuve d'autres hypothèses et ses résultats ne concordent pas avec ceux de l'analyse des données couvrant cinq ans; la

méthode d'extrapolation utilisée semble entraîner une surestimation du bénéfice différentiel à long terme du nératinib. Le GOE n'a donc pas effectué d'analyses fondées sur les données à deux ans, mais en a effectué sur les données à cinq ans. Ces analyses prennent en compte ce qui suit :

- *La durée de l'effet du traitement par le nératinib est surestimée* : Le promoteur postule que l'effet du nératinib persiste après la période de l'essai (12 ans pour le nératinib et 16 ans pour l'absence de traitement). Selon le GOC, la durée du bénéfice du traitement est surestimée. Le GOE a donc prévu une décroissance de l'effet du traitement ramenant sa durée à 10 ans, ce qui est plus approprié selon le GOC et qui concorde avec la période de suivi de l'essai HERA.
- *Modèle peut-être pas adapté pour la SSMI qui surestime probablement le bénéfice du nératinib* : Le promoteur a utilisé une distribution de Weibull par technique de splines (un nœud) pour extrapoler la SSMI, que le GOE considère comme un rapport des risques instantanés différentiel surestimé avec le temps pour le nératinib comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). Le GOE a choisi une distribution paramétrique mieux adaptée, la distribution gamma généralisée stratifiée, plus appropriée d'après la représentation visuelle et les critères de sélection du modèle et la trajectoire des patients selon les analyses des données à deux ans et à cinq ans, et aussi pour tenir compte des réserves du GOC au sujet de la validité interne des résultats cliniques (modifications du protocole, analyse par sous-groupe ultérieure) et de l'absence de données de SG définitives. Comme plus de 98 % du bénéfice différentiel se produit après les cinq ans que dure l'essai, l'hypothèse d'extrapolation revêt une grande importance dans l'évaluation du rapport cout/efficacité du nératinib.
- *Les valeurs d'utilité surestiment probablement le bénéfice du nératinib* : Les sources et les valeurs d'utilité utilisées par le promoteur sont incertaines et mal justifiées. Le GOE a utilisé des valeurs d'utilité qui concordent avec l'analyse de scénario du promoteur qui repose sur la même source de données pour tous les états de santé.
- *La proportion de patientes au stade métastatique recevant le traitement* : D'après l'opinion des experts consultés par le promoteur et celle du GOC, le modèle soumis surestime la proportion de patientes au stade métastatique qui recevraient le traitement. Dans ses analyses, le GOE a utilisé les proportions indiquées par le GOC, qui représentent mieux la pratique clinique au Canada.
- *Les ressources utilisées après la récurrence* : Le GOC estime que les hypothèses du promoteur au sujet des traitements utilisés après la récurrence de la maladie sont inexactes. Le GOE a repris ces analyses en utilisant les valeurs indiquées par le GOC.

Le GOE conclut que l'évaluation économique du promoteur sous-estime le RCUD dans la comparaison entre le nératinib et l'absence de traitement. Dans son analyse, il en arrive au RCUD de 82 326 \$ l'AVAQ (meilleure estimation probabiliste), un RCUD plus élevé que celui estimé par le promoteur. Les principaux éléments déterminants du bénéfice différentiel sont la durée et l'ampleur de l'effet du traitement; les principaux inducteurs de cout sont le cout d'acquisition du nératinib et le cout du traitement de la récurrence. Comme la plus grande partie du bénéfice différentiel du nératinib se concrétise dans la période d'extrapolation, le GOE conclut à une grande incertitude dans l'estimation du rapport cout/efficacité par le promoteur. Il ajoute que les préoccupations que soulève l'essai ExteNET (modifications du protocole, analyse par sous-groupe ultérieure) rendent encore plus incertaine l'évaluation économique, de sorte que le RCUD qu'il présente est probablement sous-estimé.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : ressources additionnelles requises, impact budgétaire incertain et peut-être sous-estimé

Le GCP a cerné les facteurs qui pourraient avoir une incidence sur la mise en œuvre du remboursement du nératinib : les nombreuses pilules à prendre chaque jour (six comprimés), ce qui pourrait rendre difficile l'observance thérapeutique notamment chez les patientes qui prennent déjà d'autres médicaments par la voie orale, et les ressources supplémentaires (soins infirmiers, pharmacie, consultations en clinique) qui seront nécessaires du fait que le nératinib sera un traitement additionnel destiné à un grand groupe de patientes pour qui le cheminement clinique actuel prévoit une surveillance/observation. Plus précisément, le GCP détermine qu'un traitement de soutien (p. ex., prophylaxie anti-diarrhéique par le loperamide), la surveillance et la prise en charge des effets indésirables (p. ex., interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de CYP3A4, la nausée et la diarrhée de grade 3 ou 4, l'hépatotoxicité) et la surveillance à long terme de la cardiotoxicité seront tous nécessaires. La voie d'administration orale faciliterait la mise en œuvre; toutefois, dans certaines provinces, les modalités de remboursement des anticancéreux oraux ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux intraveineux. Dans le cas qui nous occupe ici, les patientes devraient d'abord présenter une demande à leur régime d'assurance médicaments, ce qui pourrait limiter l'accessibilité du traitement et imposer une charge financière aux patientes et à leur famille, qui devront acquitter la quote-part et la franchise. Dans les provinces qui financent différemment les anticancéreux oraux et les anticancéreux intraveineux, les autres options sont l'assurance privée ou payer le médicament de sa poche. Enfin, l'offre de comprimés à 40 mg facilitera l'adaptation posologique sans trop de gaspillage de médicament.

Le promoteur a fourni une analyse d'impact budgétaire à l'échelle du pays pour évaluer la faisabilité de la mise en œuvre du remboursement du nératinib dans le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ et HER2+ dans l'année de l'achèvement du traitement adjuvant par le trastuzumab. Les facteurs qui ont la plus grande incidence sur l'impact budgétaire sont le coût d'acquisition du nératinib, la durée du traitement et l'intensité de dose du nératinib, le nombre de personnes admissibles au traitement et la part de marché du médicament. Une augmentation de chacun de ces éléments se traduit par une hausse de l'incidence budgétaire. La principale limite de l'analyse tient au calcul incertain du nombre de patientes admissibles en raison de l'incertitude des estimations utilisées. Le GOE a effectué des analyses exploratoires pour évaluer l'effet de divers paramètres associés à l'incertitude, que le promoteur n'a pas évalués, notamment la durée du traitement, l'intensité de dose, les proportions relatives de cas de récurrence à distance et de cas de récurrence locale, le nombre de cas de maladie invasive en trois ans et la proportion de patientes bénéficiant d'une couverture publique. Selon ces analyses, l'impact budgétaire triennal différentiel augmenterait d'environ 29 % si la proportion de patientes bénéficiaires d'une couverture publique passait de 58 % à 75 %; il augmenterait de 14 % si l'intensité de dose passait de 88 % à 100 % et de 13 % si la durée de traitement passait de 10,7 mois à 12 mois.

## Au sujet de la recommandation

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

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

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

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

- Le D<sup>r</sup> Matthew Cheung, qui était absent.
- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas exercé la présidence ni n'a voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas exercé la présidence ni n'a voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

### 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 nélatinib dans le traitement du cancer du sein de stade précoce, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, les deux ont été exclus du vote.

### Sources d'information consultées

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

### Consultation d'information du domaine public

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

## 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).