

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

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

Médicament	Trifluridine et tipiracil (Lonsurf)
Critère de remboursement demandé	Le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne au stade métastatique chez l'adulte qui a reçu au moins deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane ou l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu.
Demandeur	Taiho Pharma Canada
Fabricant	Taiho Pharma Canada.
Date de l'avis de conformité	Le 19 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 3 septembre 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 5 mars 2020
Parution de la recommandation finale	Le 24 mars 2020

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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<ul style="list-style-type: none"> • 76,25 \$ le comprimé de 15 mg ou 78,53 \$ le comprimé de 20 mg. • Si l'intensité de dose est de 89,6 % (comme dans le modèle soumis par le promoteur), le cout par cycle de 28 jours est de 4 221,78 \$. • À la dose de 35 mg/m² administrée par la voie orale deux fois par jour, les jours 1 à 5 et 8 à 12 du cycle de 28 jours (total de 10 jours), le cout moyen par cycle de 28 jours est de 4 711,80 \$.^a <p>^a À une intensité de dose de 100 % et en fonction d'une surface corporelle moyenne de 1,749 m² comme dans l'essai clinique TAGS</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil (Lonsurf), combinée avec le traitement symptomatique optimal (TSO), dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique chez l'adulte qui a reçu déjà au moins deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane ou l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu, si la condition ci-dessous est respectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Les patients admissibles sont ceux dont l'indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est de 0 ou de 1. Le traitement se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'association trifluridine-tipiracil dans ce contexte, comparativement au TSO, à la lumière de l'allongement de la survie globale (SG) statistiquement significatif et important sur le plan clinique. De plus, l'antinéoplasique a un profil d'effets secondaires maîtrisable et n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie. Par ailleurs, le médicament comble des attentes des patients en ce qu'il représente une option thérapeutique additionnelle qui prolonge la survie.</p> <p>Le CEEP conclut que l'association trifluridine-tipiracil, au prix indiqué, ne peut être considérée comme étant rentable par rapport au TSO.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Entente sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Comme le CEEP juge que l'association trifluridine-tipiracil procure un bénéfice clinique net dans ce contexte, par rapport au TSO, il conseille aux provinces et aux territoires d'en arriver à une entente sur le prix ou à une structure de cout qui ferait en sorte d'améliorer le rapport cout/efficacité de l'antinéoplasique par comparaison avec les autres options offertes dans le traitement de troisième intention du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique, après deux schémas de chimiothérapie.</p> <p>Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</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

Le cancer de l'estomac et le cancer de la jonction gastro-œsophagienne sont au cinquième rang des causes de décès par cancer. En 2019, on a dénombré 4 100 nouveaux cas et 1 950 décès au Canada. Par ailleurs, la moitié des 2 300 cas de cancer de l'œsophage sont en fait des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne, qui, au diagnostic, en sont au stade métastatique pour 40 % d'entre eux. Les traitements les plus courants au Canada se composent d'une fluoropyrimidine (FP) et d'un platine (cisplatine ou oxaliplatine) ou d'irinotécan avec fluorouracile (5-FU), soit le protocole FOLFIRI. Dans le traitement de la maladie qui exprime les récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2+), l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie de première intention faite de 5-FU et d'un platine prolonge la survie de manière notable; c'est d'ailleurs le traitement de première intention de référence à l'heure actuelle. Le ramucirumab avec le paclitaxel est offert comme traitement de deuxième intention aux patients dont l'indice ECOG est de 0 ou de 1. La maîtrise de la maladie par le traitement de deuxième intention est brève, et il y a peu d'options dont l'efficacité est étayée par des données probantes dans le traitement de troisième intention ou ultérieur. À ce stade, le pronostic est sombre, la survie médiane du patient en TSO n'étant que d'environ trois mois, et près de 14 % des patients reçoivent à l'heure actuelle un traitement de troisième intention qui n'est pas établi comme tel. Il y a donc un besoin important à combler pour le petit pourcentage de patients capables de tolérer un traitement de troisième intention.

Le CEEP délibère à propos de l'étude TAGS, essai de phase III comparatif avec placebo et randomisé (ECR), international et à double insu qui évalue l'association trifluridine-tipiracil combinée avec le TSO dans le traitement du cancer gastrique, y compris l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO), chez des patients qui n'ont pas répondu ou ont manifesté une intolérance à deux régimes thérapeutiques. En général, cet essai clinique est rigoureux sur le plan méthodologique.

La survie sans progression (SSP) médiane est plus longue dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO que dans le groupe du TSO seul. Le groupe d'orientation clinique (GOC) estime que, dans cette population de patients en particulier, la survie globale (SG) est un indicateur de résultat plus pertinent en pratique clinique. De fait, la SG médiane est statistiquement plus longue dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO que dans le groupe TSO et, à l'instar du GOC, le CEEP convient que la différence est importante sur le plan clinique. La SG à un an est de 21 % dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO, alors qu'elle est de 13 % dans le groupe TSO; il s'agit là d'une amélioration pertinente et importante sur le plan clinique. Le taux de maîtrise de la maladie dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO, soit 44,1 %, est élevé par rapport au taux de 13 % dans le groupe placebo et TSO; la maladie est stable chez environ 40 % des patients. Chez des patients dont la SG médiane prévue est d'environ trois mois et pour qui les options de traitement de troisième intention sont limitées, l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil constitue une option thérapeutique additionnelle efficace. L'avantage de survie, une médiane de 2,1 mois, et le taux de SG à un an associés à l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil sont vus comme étant importants dans cette population de patients.

L'essai clinique TAGS a recruté des patients à l'indice fonctionnel ECOG de 0 à 1 et a exclu les patients dont l'indice était supérieur à 1. Ainsi, les résultats de l'essai ne peuvent s'appliquer aux patients dont l'indice est plus grand que 1. En outre, les patients de l'essai avaient déjà reçu deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane soit l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu. Certains patients atteints d'un cancer gastrique métastatique ne sont pas des candidats au traitement de première intention par un dérivé du platine, et reçoivent la chimiothérapie FOLFIRI. En accord avec le GOC, le Comité convient que les données de l'essai TAGS peuvent être appliquées aux patients ayant reçu deux traitements à action générale même si ces traitements ne contiennent pas de dérivé du platine.

L'essai clinique TAGS a collecté des données sur la qualité de vie (QV), et, dans ses commentaires, le groupe de défense des patients souligne que les patients attendent des nouveaux traitements qu'ils améliorent la QV. L'essai clinique ne rapporte pas de variation importante des scores moyens au questionnaire Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 (QLQ-C30) et au module sur le cancer gastrique QLQ-STO22 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) dans la période à l'étude. Le Comité conclut donc que l'association trifluridine-tipiracil combinée avec le TSO n'entraîne pas de détérioration de la QV comparativement au TSO. Somme toute, l'association trifluridine-tipiracil procure un bénéfice clinique net comparativement au TSO à la lumière de l'allongement de la SG statistiquement significatif et important sur le plan clinique, d'un profil d'effets secondaires maîtrisable et de l'absence de détérioration de la qualité de vie.

Pour ce qui est du profil de toxicité de l'association trifluridine-tipiracil, les événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus sont plus nombreux dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO que dans le groupe placebo et TSO. Les EI les plus fréquents dans le groupe trifluridine-tipiracil sont l'anémie, la neutropénie, la nausée et la perte d'appétit. Les EI graves (EIG) sont du même ordre dans les deux groupes. La proportion de décès pour cause d'EI est de 13,4 % dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO et de 11,3 % dans le groupe placebo et TSO. Par ailleurs, l'usage du facteur de croissance hématopoïétique G-CSF en tant que traitement de soutien des EI comme dans l'essai TAGS est rare dans la pratique clinique. Le Comité conclut que l'association trifluridine-tipiracil a un profil d'effets secondaires maîtrisable.

Le CEEP se penche sur les commentaires du groupe de défense des patients. Selon le groupe, les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique souhaiteraient une amélioration de la QV et des effets secondaires maîtrisables. Les patients sont disposés à recevoir un traitement qui ne prolonge pas la survie pourvu qu'il améliore en général leur fonctionnement au jour le jour. Le Comité ne peut discerner dans ces commentaires si les patients sont prêts à prendre l'association trifluridine-tipiracil même si elle n'améliore pas leur QV. Mais, il peut présumer que les patients aimeraient avoir à leur disposition une option thérapeutique additionnelle qui prolonge la survie. Bien que l'association trifluridine-tipiracil n'améliore pas la QV dans l'étude TAGS, elle constitue une option additionnelle dans le traitement de troisième intention. En outre, l'ajout de trifluridine-tipiracil au TSO se traduit par un allongement de la SG statistiquement significatif et important sur le plan clinique. Dans l'ensemble, les effets secondaires de l'association médicamenteuse sont maîtrisables. Cependant, sa posologie est complexe, et reste à voir à quel point la gestion de cet aspect sera difficile pour le patient. Donc, le CEEP conclut que même si l'ajout de trifluridine-tipiracil n'amène pas d'amélioration de la QV, ce traitement répond à des attentes des patients en ce qu'il améliore des résultats d'intérêt pour les groupes de patients, dont la survie globale, et constitue une option thérapeutique additionnelle.

Le CEEP examine le rapport coût/efficacité de l'association trifluridine-tipiracil combinée avec le TSO comparativement au TSO seul. Les estimations du rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont moins favorables que celles du promoteur. La réanalyse du GOE fixe l'intensité de dose à 100 % pour tenir compte du coût entier de la posologie, ajoute des coûts institutionnels et des honoraires de pharmacien pour la médication orale, raccourcit l'horizon temporel à cinq ans pour concorder avec l'évolution clinique des patients dans ce contexte et remplace les fréquentes consultations en oncologie et les nombreux examens de tomodensitométrie par une consultation et des examens diagnostiques complémentaires une fois par an si la maladie progresse pendant le traitement. Les éléments qui modulent le plus les coûts différentiels et le RCED sont la dose prévue selon la surface corporelle, l'intensité de dose et la durée du traitement. Dans l'ensemble, le CEEP trouve plausible l'estimation du RCED dans le meilleur des cas du GOE et conclut que le traitement composé de trifluridine-tipiracil et du TSO ne peut être considéré comme étant rentable comparativement au TSO seul, au prix de l'association trifluridine-tipiracil indiqué par le promoteur.

Le CEEP discute de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel de l'association trifluridine-tipiracil couplée au TSO. La voie d'administration orale du médicament est vue comme un élément facilitant la mise en œuvre; cependant, les modalités de remboursement des anticancéreux oraux et des anticancéreux intraveineux ne sont pas les mêmes dans certaines provinces, ce qui peut limiter l'accès au médicament. Comme l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil vient s'ajouter au TSO, le coût global du traitement pourrait augmenter si le régime était financé. Dans l'analyse d'impact budgétaire (AIB), les éléments déterminants sont la part de marché de trifluridine-tipiracil et la mesure dans laquelle le médicament remplacerait le TSO dans le traitement de troisième intention, ainsi que la durée du traitement, la surface corporelle des patients, qui détermine la dose, et la prévalence du cancer gastrique. Les principales limites de l'AIB tiennent à la possibilité d'usage hors indication, inconnue, dans le traitement de première ou de deuxième intention, là où les patients sont plus nombreux, et à la part de marché inconnue en raison de l'absence d'un comparateur de référence en ce moment. Dans son analyse de sensibilité de l'AIB, le GOE étudie l'effet de la part de marché, de la durée du traitement et de la prévalence du cancer. L'AIB du promoteur ne tient pas compte du coût des soins de soutien dans la prise en charge des EI reliés au traitement, notamment le facteur de croissance hématopoïétique G-CSF, et elle sous-estime probablement l'impact budgétaire. Par ailleurs, la posologie compliquée de trifluridine-tipiracil pourrait être un obstacle à la mise en œuvre, car il faudrait surveiller étroitement les patients au cours du premier cycle de traitement et, peut-être, pendant tous les cycles ensuite. Les questions du GCP au sujet de la mise en œuvre et les réponses du CEEP sont présentées à l'annexe 1.

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 promoteur;

- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, My Gut Feeling (Stomach Cancer Foundation of Canada);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

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

- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le promoteur, Taiho Pharma Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement conditionnel de l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil (Lonsurf), combiné avec le TSO, dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne au stade métastatique chez l'adulte qui a reçu déjà deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane soit l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu si la condition ci-dessous est respectée :

- amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable.

Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le GCP, le promoteur et le clinicien inscrit y sont favorables. Ces trois parties prenantes appuient la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. Le groupe de défense des patients n'a pas fait parvenir de commentaires.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil combiné avec le TSO dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la JGO au stade métastatique chez les patients qui ont reçu au moins deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane ou l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu.

Étude retenue : l'étude TAGS, essai comparatif avec placebo et randomisé (ECR), international et à double insu

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de phase III comparatif avec placebo et randomisé (ECR), international et à double insu évaluant la supériorité de trifluridine-tipiracil avec TSO sur le placebo avec TSO dans le traitement du cancer gastrique, y compris l'adénocarcinome de la JGO, de stade avancé, chez des patients qui n'ont pas répondu ou ont manifesté une intolérance à au moins deux traitements de la maladie. Les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans deux groupes : trifluridine-tipiracil à la dose de 35 mg/m² deux fois par jour avec TSO et placebo apparié deux fois par jour avec TSO; trifluridine-tipiracil et placebo sont administrés les jours 1 à 5 et 8 à 12 de chaque cycle de traitement de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon de traitement pour cause d'EI. À la répartition aléatoire, 337 patients forment le groupe trifluridine-tipiracil, 335 sont traités, et 170 patients forment le groupe du placebo, 168 sont traités.

La SG est le principal critère d'évaluation de l'essai TAGS; la SSP, le taux de réponse objective (TRO), le taux de maîtrise de la maladie (TMM) et le délai de détérioration de l'état fonctionnel (indice ECOG) d'une ampleur de deux points ou plus sont des critères d'évaluation secondaires. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est étudiée également; elle est évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 et du module sur le cancer gastrique QLQ-STO22 de l'EORTC. L'innocuité est surveillée tout au long de l'étude et la surveillance englobe tous les patients qui ont reçu une dose du traitement assigné.

Population étudiée : deux traitements systémiques reçus et indice ECOG de 0 à 1

L'âge médian est de 64 ans dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 63 ans dans le groupe placebo. Quant au siège tumoral primitif, c'est l'estomac pour 71 % des patients et la JGO pour les autres. Tous les patients ont été traités par un sel de platine et 99,8 % par une fluoropyrimidine. Les deux groupes sont déséquilibrés sur le plan de certaines caractéristiques démographiques et pathologiques. Le groupe trifluridine-tipiracil compte une plus grande proportion d'hommes (75 % contre 69 %), de personnes de race blanche (72 % contre 66 %), de personnes à l'indice ECOG de 1 (64 % contre 60 %), de personnes dont la maladie est HER2+ (20 % contre 16 %) et de personnes ayant été traitées par un taxane (92 % contre 87 %) ou par une immunothérapie (7 % contre

4 %). Le groupe du placebo compte une plus grande proportion de patients qui ont trois foyers métastatiques ou plus (58 % contre 54 %), de patients ayant reçu quatre régimes de chimiothérapie ou plus (27 % contre 23 %) et de personnes ayant des métastases péritonéales (31 % contre 26 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la SG statistiquement significatif et haut taux de SG à un an

La SG, la SSP et le TMM sont les principaux critères d'évaluation qu'examine le CEEP.

La SG : la SG médiane est de 5,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,8 à 6,2) dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 3,6 mois (IC à 95 % de 3,1 à 4,1) dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,69; IC à 95 % de 0,56 à 0,86; P = 0,0006).

La SSP : la SSP médiane est de 2,0 mois (IC à 95 % de 1,9 à 2,3) dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 1,8 mois (IC à 95 % de 1,7 à 1,9) dans le groupe du placebo, et le risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe trifluridine-tipiracil est de 43 % moindre que dans le groupe du placebo (RRI = 0,57; IC à 95 % de 1,7 à 1,9; P < 0,0001).

Le TMM : Le TMM est de 44,1 % dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 14,5 % dans le groupe du placebo; l'écart tient à la grande proportion de patients dont la maladie se stabilise dans le groupe trifluridine-tipiracil.

Résultats rapportés par les patients : pas de différence importante sur le plan clinique pour ce qui est des scores QLQ-C30 et QLQ-STO22 de l'EORTC

Au début de l'étude, le score moyen de l'état de santé général selon le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC est de 58,4 dans les deux groupes de traitement. Il n'y a pas de variation cliniquement importante (10 points ou plus) de ce score jusqu'au cycle 3 dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence cliniquement importante entre les deux groupes pour ce qui est de la variation moyenne du score à la plupart des échelles de ce questionnaire mesurant le fonctionnement ou les symptômes, sauf à l'échelle de l'exercice des rôles au cycle 3 où il y a une différence de 10 points favorable au placebo et à l'échelle de la douleur au cycle 2 où il y a une différence de 11,3 points favorable à trifluridine-tipiracil. Il n'y a pas de variation cliniquement importante du score moyen QLQ-STO22 dans la période à l'étude.

Limites : déséquilibre entre les groupes de traitement pouvant entraîner de la confusion

Plusieurs covariables sont différentes dans les groupes de traitement, certaines pouvant avoir faussé les résultats sur l'efficacité, notamment la proportion légèrement plus grande de patients à l'indice ECOG de 1 (64 %) et de maladie HER2+ (20 %) dans le groupe trifluridine-tipiracil par rapport au groupe placebo (respectivement 60 % et 16 %); la plus grande proportion de patients ayant trois foyers métastatiques ou plus (58 %) et de patients ayant des métastases péritonéales (31 %) dans le groupe placebo par rapport au groupe trifluridine-tipiracil (respectivement 54 % et 26 %). Il est difficile de déterminer l'effet de confusion des traitements antérieurs et des traitements après l'arrêt du traitement à l'étude, tandis qu'on estime que les différences entre les groupes pour ce qui est du sexe, de l'ethnicité, de l'utilisation antérieure d'un taxane ou d'une immunothérapie ne faussent pas les résultats; le moment exact de la collecte des questionnaires n'est pas inscrit dans le cahier de recherche formalisé et il se peut qu'un biais dans les réponses teinte l'évaluation de la QVLS si les évaluations ont eu lieu après l'administration d'une dose et des interactions avec le personnel de recherche.

Innocuité : plus grand nombre d'EI de grade ≥ 3 dans le groupe trifluridine-tipiracil avec TSO que dans le groupe du TSO seul

La durée de traitement totale médiane est de 6,71 semaines dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 5,71 semaines dans le groupe du placebo, et moins de 50 % des patients des deux groupes poursuivent le traitement au-delà du cycle 2 (43,3 % dans le groupe trifluridine-tipiracil et 19,6 % dans le groupe du placebo amorcent le cycle 3). Une modification de la dose (report ou réduction de dose) est nécessaire chez 58,2 % des patients du groupe trifluridine-tipiracil et 22,0 % des patients du groupe placebo. La réduction de dose est nécessaire chez 10,7 % des patients du groupe trifluridine-tipiracil et 1,2 % des patients du groupe placebo.

El tous grades confondus : Les patients qui subissent un EI tous grades confondus sont en plus grande proportion dans le groupe trifluridine-tipiracil (97,3 %) que dans le groupe placebo (93,4 %). Les EI les plus fréquents tous grades confondus dans le groupe trifluridine-tipiracil sont l'anémie (44,5 %), la neutropénie (38,5 %), la nausée (37,0 %) et la perte d'appétit (34,3 %). Les EI les plus fréquents tous grades confondus dans le groupe placebo sont la nausée (31,5 %), la perte d'appétit (31 %), l'asthénie (23,8 %) et la fatigue (20,8 %).

EI de grade ≥ 3 : Les EI de grade ≥ 3 sont plus fréquents dans le groupe trifluridine-tipiracil (79,7 %) que dans le groupe placebo (57,7 %). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents dans le groupe trifluridine-tipiracil sont la neutropénie (23,3 %) et l'anémie (18,8 %), tandis que dans le groupe placebo, ce sont la détérioration générale de la santé physique (8,9 %), la douleur abdominale (8,9 %) et l'anémie (7,7 %).

EIG : La proportion des EIG est similaire dans les deux groupes de traitement : 42,7 % dans le groupe trifluridine-tipiracil et 41,7 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, la détérioration de la santé en général (6,3 % dans le groupe trifluridine-tipiracil et 8,9 % dans le groupe placebo) et l'anémie (respectivement 3,9 % et 2,4 %) sont des EIG courants.

Abandons de traitement pour cause d'EI (ACEI) : Le nombre de personnes cessant le traitement pour cause d'EI est de 43 (12,8 %) dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 28 (16,7 %) dans le groupe placebo.

Décès : Le nombre de décès des suites d'un EI est de 45 (13,4 %) dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 19 (11,3 %) dans le groupe du placebo. L'EI le plus fréquemment à l'origine d'un décès est la détérioration générale de la santé physique, causant 17 décès (5 %) dans le groupe trifluridine-tipiracil et 11 (7 %) dans le groupe du placebo.

Besoin et fardeau de la maladie : pas de norme de soins — besoin à combler en matière de traitements systémiques efficaces et tolérables

Selon les estimations, il y aura 4 100 nouveaux cas de cancer gastrique et 1 950 décès des suites de ce cancer en 2019 au Canada. Il n'y a pas de traitement établi en troisième intention de la maladie qui a progressé après les traitements de première et de deuxième intention. À ce stade, le pronostic est sombre, la survie médiane du patient en TSO étant d'à peine plus de trois mois. Il y a donc un grand besoin à combler dans cette population peu nombreuse de patients qui peuvent tolérer un traitement de troisième intention. Les patients préfèrent la voie d'administration orale, et la médication orale nécessite moins de ressources des centres de traitement du cancer que la médication intraveineuse. Cette voie d'administration est également avantageuse pour les patients qui habitent hors des grandes agglomérations urbaines.

Commentaires de cliniciens inscrits : allongement significatif de la SSP et de la SG, médicament bien toléré en général

L'ACMTS a reçu deux exposés de cliniciens inscrits sur l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil dans le traitement du cancer gastrique métastatique, après au moins deux traitements systémiques. L'un provient d'un oncologue médical du centre de traitement du cancer Segal relevant de l'Hôpital général juif affilié à l'Université McGill au Québec, alors que l'autre provient d'un groupe de sept cliniciens de divers établissements en Ontario et en Colombie-Britannique, dont Mount Sinai Hospital, Cross Cancer Institute, London Regional Cancer Program et BC Cancer Agency. Au vu des résultats favorables de l'essai TAGS, les cliniciens s'entendent pour dire que l'association médicamenteuse trifluridine-tipiracil est un traitement hautement efficace du cancer gastrique après l'échec de deux traitements de référence. Ils soulignent l'allongement significatif de la SSP et de la SG associé à l'antinéoplasique, lequel est par ailleurs bien toléré en général par comparaison avec le placebo. De plus, les deux exposés mentionnent que l'antinéoplasique trifluridine-tipiracil pourrait être une option dans le traitement de première ou deuxième intention pour les patients qui ne sont pas des candidats aux chimiothérapies prévues ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces chimiothérapies. Ils proposent aussi d'utiliser l'antinéoplasique chez les patients à l'indice ECOG de 2 et aux patients qui ont reçu une immunothérapie. Tous les cliniciens soulignent la commodité du médicament qui s'administre par la voie orale, de sorte qu'il représente une option thérapeutique efficace pour les patients souhaitant un traitement de faible intensité, notamment les patients âgés.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un cancer gastrique : lourds symptômes et QV médiocre

Le cancer gastrique métastatique a de lourdes répercussions physiques et psychologiques sur les patients, notamment sur la capacité à accomplir les activités courantes. Ce qui préoccupe le plus les patients, ce sont la fatigue, la perte d'appétit, la nausée, la perte de poids, l'anémie et les symptômes psychologiques que sont l'anxiété et la dépression. Les aidants, qui sont nombreux à souffrir d'anxiété et de dépression, mentionnent les troubles émotionnels qui attendent ceux qui prennent soin d'une personne atteinte d'un cancer gastrique métastatique. Les traitements offerts actuellement sont les schémas FLOT et FOLFIRI, les traitements combinés capécitabine + cisplatine et paclitaxel + ramucirumab, le trastuzumab, le schéma FOLFOX, le docétaxel, l'oxaliplatine, le fluorouracile (5-FU) et les immunothérapies comme le pembrolizumab.

Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de l'évolution de l'état de santé et de la QV, meilleur profil de toxicité

La majorité des 96 répondants, patients et aidants, ne connaissent pas le médicament à l'étude. Aucun patient n'a été traité par l'antineoplasique trifluridine-tipiracil, alors que deux aidants prennent soin chacun d'un patient traité par le médicament. En général, les patients et les aidants souhaitent une amélioration de la QV et une meilleure prise en charge des effets secondaires. La majorité des répondants se disent prêts à prendre un médicament qui améliore leur fonctionnement au jour le jour même s'il ne prolonge pas la SG. Pour les deux aidants qui prennent soin d'un patient traité par trifluridine-tipiracil, l'antineoplasique représente une option thérapeutique additionnelle qui devrait être offerte à d'autres patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

L'analyse économique présentée par Taiho Pharma Canada compare l'association trifluridine-tipiracil combinée avec le TSO au placebo combiné avec le TSO conformément au critère d'inclusion de l'étude pivot sur le traitement de troisième intention d'adultes atteints d'un cancer gastrique ou de la JGO de stade métastatique qui ont reçu deux schémas de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane soit l'irinotécan et, le cas échéant, un traitement ciblant HER2/neu. La population de patients dans le modèle économique correspond à la population dont il est question dans la demande de remboursement.

Fondement du modèle économique : cohorte de Markov, modèle à survie partitionnée

Le promoteur a soumis un modèle à survie partitionnée comportant des états de santé qui vont en s'aggravant : sans progression, maladie qui progresse et décès.

Coûts liés au médicament : cout du traitement par trifluridine-tipiracil avec TSO

La posologie chez l'adulte est de 35 mg/m² administrés par la voie orale deux fois par jour, les jours 1 à 5 et 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours (10 jours par cycle). La surface corporelle moyenne dans l'essai TAGS est de 1,749 m².

Prix du comprimé à l'heure actuelle :

76,25 \$ le comprimé de 15 mg

78,53 \$ le comprimé de 20 mg

À l'intensité de dose de 100 % et à la surface corporelle moyenne, le cout moyen est de 4 711,80 \$ par cycle de 28 jours, de 471,18 \$ par jour de traitement ou de 168,28 \$ par jour pendant 28 jours.

À l'intensité de dose de 89,6 % (comme dans le modèle soumis par le promoteur), le cout est de 4 221,78 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation de l'effet clinique : essai clinique TAGS et QV selon la documentation (EuroQol 5-Dimensions [EQ-5D])

Les données étayant la SG, la SSP et les EI de grade ≥ 3 apparus au traitement proviennent de TAS-102 Gastric Study (essai TAGS). Le modèle économique projette la SSP et la SG au-delà de la période de l'essai, pendant 10 ans, sans extrapolation pour ainsi dire, car une vaste majorité d'événements de SSP et de SG surviennent durant l'essai dont la durée de suivi médiane est de 10,5 mois dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 10,7 mois dans le groupe placebo. L'estimation des ressources utilisées dans chaque état de santé et pour chaque événement indésirable repose sur un sondage clinique canadien, tandis que les coûts unitaires des services médicaux, des analyses en laboratoire et des médicaments sont établis d'après les prix en Ontario (OSB-PS 2019, ODB-Labs 2019, ODB 2019). Les taux d'EI sont ceux de l'essai TAGS. La QV estimée pour les EI et les états de santé (sans progression et progression) est tirée de la documentation. Le bénéfice de QV durant la vie entière tient principalement à la survie extrapolée plus longue, et les EI n'ont que peu d'incidence. L'essai ne collecte pas de données sur la QV (questionnaire EQ-5D, par exemple), les valeurs proviennent de la documentation scientifique. De plus, les valeurs d'utilité des états de santé sont déterminées par des patients en traitement de deuxième intention d'un cancer gastrique; ces valeurs pourraient être différentes si elles étaient déterminées par des patients en traitement de troisième intention d'un cancer gastrique. Les coefficients de pondération appliqués au questionnaire EQ-5D sont propres au Royaume-Uni (R.-U.), non pas au Canada, quoique les utilités canadiennes souvent ne soient pas statistiquement différentes des coefficients de pondération du R.-U., mais la direction varie selon la maladie et les EI.

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

Le CEEP examine les éléments d'incertitude des intrants du modèle sur lesquels le GOE s'est penché dans sa réanalyse; au terme de 5 000 itérations, le GOE dans son estimation probabiliste arrive au RCED de 174 465 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le traitement combinant trifluridine-tipiracil et TSO, tandis que le RCED estimé dans le meilleur des cas par le promoteur est de 150 529 \$ l'AVAQ. Le GOE a modifié certains paramètres du modèle pour pallier des limites : fixer l'intensité de dose à 100 % pour tenir compte du plein cout du médicament, ajouter les couts institutionnels additionnels et les honoraires de pharmacien, choisir un horizon temporel de cinq ans et ramener la fréquence des consultations en oncologie et des examens diagnostiques complémentaires à une fréquence annuelle lorsque la maladie progresse. Il a également examiné des scénarios de réduction de prix pour évaluer l'effet de la variation du prix de trifluridine-tipiracil sur le rapport cout/utilité différentiel. Il ressort de ces analyses qu'une diminution de prix de 50 % à 75 % serait nécessaire pour que le RCED soit en deçà de 100 000 \$ l'AVAQ.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : possibilité d'utilisation hors indication, prévalence accrue, cout des soins de soutien des EI reliés au traitement

Les facteurs qui ont la plus grande incidence dans l'AIB sont la durée de traitement accrue vu que le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'abandon de traitement, l'augmentation de la surface corporelle qui se traduit par une augmentation de la dose, la part de marché future accrue et la prévalence accrue de cancer gastrique. Les principales limites de l'AIB tiennent à la possibilité d'usage hors indication, inconnue, dans le traitement de première ou de deuxième intention, là où les patients sont plus nombreux, et à la part de marché inconnue en raison de l'absence d'un comparateur de référence en ce moment. Dans une analyse de sensibilité, le promoteur étudie l'effet de la part de marché, de la durée du traitement et de la prévalence du cancer. L'AIB tient compte du cout du médicament, mais pas des couts relatifs à la surveillance et au traitement des EI, de sorte qu'elle sous-estime l'impact budgétaire.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à l'ordre et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

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 ^{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, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	D ^{re} 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 :

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du comité.
- Le D^r Winson Cheung, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

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 et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de trifluridine-tipiracil dans le traitement du cancer gastrique, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, il a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

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

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Admissibilité au traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les sous-groupes de patients ci-dessous sont-ils admissibles au traitement par trifluridine-tipiracil? <ul style="list-style-type: none"> ○ Indice ECOG de 2 ○ Métastases au système nerveux central (SNC) ○ Traitement de première ou deuxième intention s'il y a contreindication à la chimiothérapie ○ Immunothérapie antérieure • Il y aurait lieu de se pencher sur la question du besoin limité dans le temps pour les patients recevant le TSO ou un traitement de troisième intention. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats de l'essai ne sont pas généralisables aux patients dont l'indice ECOG est > 1. • L'essai a exclu les patients ayant des métastases au cerveau, donc le traitement par trifluridine-tipiracil ne devrait pas être offert aux patients ayant des métastases au SNC. • Les patients admis à l'essai devaient être réfractaires ou intolérants à au moins deux régimes thérapeutiques systémiques destinés au traitement de la maladie avancée. La chimiothérapie néoadjuvante préopératoire ou la chimiothérapie ou la chimioradiothérapie adjuvante postopératoire suivies d'une récurrence dans les 6 mois pouvait compter comme un traitement antérieur de la maladie avancée (seulement si le même régime a été administré avant et après l'intervention chirurgicale). Dans l'essai, 15 patients (3,0 %) satisfont ce critère. Ainsi, un petit nombre de patients ont subi une récurrence dans les six mois du traitement adjuvant dans l'essai TAGS et comme c'est un critère d'inclusion, les données de l'essai devraient être généralisables à cette population de patients. L'efficacité de trifluridine-tipiracil en première ou deuxième intention, outre ce cas particulier, devra être étudiée dans des essais prospectifs. • Comme les mécanismes d'action sont différents, l'immunothérapie antérieure ne devrait rien changer à l'innocuité ou à l'efficacité de trifluridine-tipiracil. Donc, les résultats peuvent s'appliquer aux patients qui ont reçu une immunothérapie. • Effectivement, il y aurait lieu de tenir compte du besoin limité dans le temps des patients qui reçoivent le TSO ou un traitement de troisième intention.
<p>Mise en œuvre <i>Obstacles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP craint que la combinaison de comprimés de teneur différente ne soit nécessaire au vu de la posologie complexe et que cela n'entraîne des erreurs médicamenteuses (dose, ordonnance, distribution). Des ressources additionnelles seront nécessaires dans les services de pharmacie pour exécuter les ordonnances de trifluridine-tipiracil ainsi que des services de soutien pour veiller à l'observance thérapeutique. <ul style="list-style-type: none"> ○ Du gaspillage pourrait se produire si le patient doit interrompre le traitement en raison d'un EI (p. ex., neutropénie). Dans un tel cas, l'état fonctionnel du patient pourrait décliner rapidement. ○ Dans certains cas, il faudra combiner des comprimés de teneur différente pour obtenir la dose nécessaire, et, dans les provinces où les anticancéreux oraux sont couverts par l'assurance médicaments, il se peut que les honoraires de pharmacien soient facturés en double. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effectivement, des ressources supplémentaires seront nécessaires dans les services de pharmacie pour gérer la posologie complexe et les combinaisons de teneurs nécessaires pour obtenir la dose voulue. • Le gaspillage pourrait être un enjeu dans les centres de petite taille; l'estimation du GOE dans le meilleur des cas tient compte du gaspillage ainsi que des honoraires de pharmacien. • Dans certaines provinces, les anticancéreux oraux ne sont pas remboursés selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux anticancéreux intraveineux, ce qui peut limiter l'accès à trifluridine-tipiracil. • L'AIB soumise tient compte seulement du coût du médicament, fait abstraction des coûts de la surveillance et du traitement des EI et sous-estime ainsi l'impact budgétaire.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> ○ Certaines provinces financent les anticancéreux oraux et les anticancéreux intraveineux selon des modalités différentes. Cela peut limiter l'accès au traitement, car les patients devront d'abord présenter une demande au régime d'assurance médicaments et devoir s'acquitter d'une quote-part et d'une franchise. Les autres options dans ces provinces sont l'assurance médicaments privée ou payer les médicaments de sa poche. ● Des ressources supplémentaires (p. ex., soins infirmiers, consultations en clinique) sont nécessaires pour surveiller et traiter les manifestations graves (grade 3 à 4) de la myélosuppression, dont l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie et la neutropénie fébrile, et aussi pour surveiller l'hémogramme. Le coût des médicaments de soutien (p. ex., antiémétiques, G-CSF) doit être pris en compte également à la mise en œuvre. 	
<p><i>Ordre et priorité des traitements</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Le pembrolizumab est une option dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la JGO métastatique à haute instabilité microsatellitaire. ● Quel est l'ordre du pembrolizumab et de trifluridine-tipiracil l'un par rapport à l'autre. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les données sur la séquence optimale de trifluridine-tipiracil et de l'immunothérapie sont rares. Si le patient atteint d'un cancer à haute instabilité microsatellitaire ou avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN peut avoir accès à l'immunothérapie, cela ne devrait pas l'empêcher d'avoir droit au traitement par trifluridine-tipiracil s'il est jugé admissible au traitement continu, parce que ces traitements n'ont pas le même mécanisme d'action.

AIB = analyse d'impact budgétaire; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; G-CSF = facteur de croissance hématopoïétique G-CSF; GOC = groupe d'orientation clinique; GOE = groupe d'orientation économique; JGO = jonction gastro-œsophagienne; SNC = système nerveux central; TSO = traitement symptomatique optimal.