

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

### Recommandation finale au sujet du crizotinib (Xalkori) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ROS1 positif

<b>Médicament</b>	Crizotinib (Xalkori)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En monothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif de stade avancé
<b>Demandeur</b>	Comité consultatif pour les médicaments contre le cancer du poumon d'Action Cancer Ontario
<b>Fabricant</b>	Pfizer
<b>Date de l'avis de conformité</b>	28 août 2017
<b>Date de présentation de la demande</b>	30 octobre 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	3 mai 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	23 mai 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

Après avoir examiné la rétroaction des intervenants admissibles, les membres du CEEP ont établi que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont satisfaits et qu'un réexamen par le CEEP n'est pas nécessaire.

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le crizotinib coûte 0,52 \$ par milligramme.</li> <li>À une dose quotidienne de 500 mg, le coût par jour est de 260,00 \$.</li> <li>Le coût par cycle de 28 jours est de 7 280,00 \$.</li> </ul>
<p><b>Recommandation du CEEP</b></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 du crizotinib (Xalkori) en monothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif, seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la rentabilité doit être améliorée pour atteindre un niveau acceptable; et</li> <li>la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire) doit être abordée.</li> </ul> <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement par le crizotinib devrait être poursuivi jusqu'à l'atteinte d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il considère que le crizotinib procure un bénéfice clinique net tenant à la durée de la réponse, à la survie sans progression (SSP) et à la survie globale (SG), qui sont cliniquement significatives. Il considère également qu'il existe un besoin non satisfait important pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif puisqu'il existe peu d'options thérapeutiques efficaces.</p> <p>Le CEEP conclut que le crizotinib correspond aux valeurs suivantes des patients : il offre la possibilité de maîtriser la maladie, il retarde la progression et prolonge la survie tout en ayant des effets secondaires gérables. Le crizotinib répond également au besoin d'avoir une option de traitement oral efficace qui retarde la chimiothérapie.</p> <p>Le CEEP note qu'au prix suggéré, le crizotinib n'est pas rentable comparativement à la chimiothérapie et qu'une réduction substantielle du prix serait requise pour améliorer le rapport cout/efficacité afin d'atteindre un niveau acceptable. De plus, les estimations du rapport cout/efficacité sont très incertaines en raison de l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité pour guider l'évaluation économique soumise. Le CEEP souligne également que l'impact budgétaire potentiel du crizotinib est probablement sous-estimé et qu'il pourrait être considérable.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Ententes de prix sur le crizotinib visant à améliorer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire</b></p> <p>Comme le CEEP constate que le crizotinib offre un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de coûts afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité (impact budgétaire) jusqu'à un niveau acceptable. Le CEEP note que l'impact budgétaire du crizotinib découle du coût élevé du médicament, de la part de marché et du nombre de patients admissibles. Il conclut donc qu'une réduction substantielle du prix du médicament s'impose pour en améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité.</p>

**Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes (suite)**

**Besoin limité dans le temps pour le crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif qui reçoivent actuellement d'autres traitements ou qui ont déjà reçu d'autres traitements**

Au moment de mettre en œuvre la recommandation de remboursement du crizotinib, les autorités de la santé pourraient envisager de combler le besoin limité dans le temps du crizotinib pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif qui reçoivent actuellement une chimiothérapie de première intention ou qui ont déjà reçu d'autres traitements (p. ex. chimiothérapie, inhibiteurs de PD-1). Le CEEP note que cet accès limité dans le temps devrait être accordé aux patients qui répondraient par ailleurs aux critères de remboursement.

**Accessibilité et faisabilité du test diagnostique compagnon**

Le CEEP reconnaît que le dépistage de ROS1 ne fait présentement pas partie des soins usuels. Il convient que le dépistage de ROS1 au moyen d'un test validé autorisé par Santé Canada ou d'une autre méthode équivalente à celle utilisée dans les essais PROFILE 1001 et Ox Onc est raisonnable. Le Comité note que les autorités de la santé devront avoir à leur disposition des tests de dépistage de ROS1 validés et fiables pour cibler la population de patients pertinente et gérer l'impact budgétaire. Il serait utile que les autorités de la santé génèrent des données concernant le nombre réel de patients admissibles afin d'évaluer l'impact budgétaire réel.

**Séquence du crizotinib et des autres traitements disponibles**

Le CEEP note qu'il n'y a actuellement pas de données d'essais cliniques pour guider la séquence du crizotinib et des autres traitements disponibles pour le CPNPC ROS1 positif et que la séquence optimale est par conséquent inconnue. Au moment de la mise en œuvre du remboursement du crizotinib, le CEEP reconnaît que les provinces devront collaborer à l'élaboration d'une approche nationale uniforme de détermination de la séquence optimale et de collecte des résultats.

**Collecte de données prospectives pour réduire l'incertitude quant à l'ampleur des bénéfices cliniques et du rapport cout/efficacité**

Étant donné la grande incertitude quant à l'ampleur des bénéfices cliniques du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif, le CEEP conclut qu'il serait pertinent de recueillir des données prospectives additionnelles pour mieux guider le bénéfice clinique réel et le rapport cout/efficacité du crizotinib.

**Veillez prendre note que** les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau sommaire à l'annexe 1.

## 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>

En 2017, environ 28 600 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 800 décès causés par ce cancer ont été recensés. Environ 85 % de ces cas sont classés CPNPC. Les mutations ROS1 sont présentes chez 1 % des cas de CPNPC et sont plus courantes chez les jeunes femmes non fumeuses. On estime qu'il y a environ 250 nouveaux cas de CPNPC ROS1 positif par année. Lorsque la maladie est détectée rapidement, elle peut être guérie grâce à la chirurgie. Le traitement standard des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif métastatique est la chimiothérapie cytotoxique, dont le taux de réponse est faible, soit de 15 % à 30 %, et l'impact sur la survie globale médiane, minime. Les nouveaux traitements de première intention pour le cancer métastatique incluent des traitements ciblés qui ont mené à une amélioration des résultats pour les patients présentant des mutations conductrices, y compris le réarrangement des gènes EGFR et ALK. Cependant, en ce qui concerne la mutation de ROS1, il n'y a pas de traitement ciblé remboursé disponible. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il existe un besoin important d'avoir des options thérapeutiques plus tolérables et efficaces pour cette population de patients.

Le CEEP a examiné les résultats de deux essais non randomisés et non comparatifs, PROFILE 1001 et Ox Onc, évaluant le crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif métastatique. L'essai PROFILE 1001 est une étude d'accroissement de la dose multicentrique de phase 1, internationale et ouverte, menée auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK positif, mais qui a été modifiée pour inclure les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif. L'essai Ox Onc est un essai ouvert de phase II mené auprès de patients asiatiques atteints d'un CPNPC ROS1 positif ayant déjà reçu au maximum trois types de traitements systémiques. Le CEEP note que la demande de remboursement concerne le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif de stade avancé. Le CEEP remarque que la majorité des patients des deux essais avaient reçu au moins un traitement antérieur et que très peu de patients n'avaient jamais été traités auparavant. Le CEEP convient que les essais PROFILE 1001 et Ox Onc montrent une SSP et des taux de réponse globale (TRG) très impressionnants et cliniquement significatifs chez les patients ayant été traités par le crizotinib. De plus, le CEEP note que dans le petit sous-groupe de patients de l'essai PROFILE n'ayant jamais reçu de traitement antérieur pour la maladie avancée, le TRG était plus élevé que dans la population globale de l'essai. Le Comité remarque également qu'un suivi à long terme a été mené et que la SG médiane a été atteinte dans les deux essais et semble beaucoup plus longue que prévu selon les groupes témoins historiques.

Le Comité a discuté des conclusions du Groupe d'orientation clinique (GOC) concernant le caractère applicable du traitement par le crizotinib à des sous-groupes particuliers de patients. Le CEEP partage l'opinion de l'expert du GOC et conclut que les patients ayant un bon indice fonctionnel devraient être admissibles au traitement par le crizotinib. Il convient également, comme le GOC, que des patients ayant des métastases au cerveau stables ont participé aux essais et que ces patients pourraient potentiellement tirer des bienfaits du traitement par le crizotinib.

Le CEEP a discuté du profil d'innocuité du crizotinib et note que les principaux événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 observés dans les deux essais sont la neutropénie et un taux élevé d'enzymes hépatiques. Le Comité note également qu'un nombre élevé de déficience visuelle transitoire a été signalé dans les deux essais. Bien que ces EI pourraient avoir des répercussions sur le fonctionnement des patients, le CEEP conclut que les effets secondaires du crizotinib pourraient être gérés efficacement par une réduction de la dose. De plus, le CEEP note que des données sur la qualité de vie (QdV) ont été recueillies dans l'essai Ox Onc. En effet, la QdV est un critère d'évaluation exploratoire et a été recueillie durant les 20 premiers cycles du traitement. Le CEEP conclut que bien que des améliorations cliniquement significatives de la QdV ont été observées, il est difficile d'interpréter ces données étant donné l'absence d'estimations comparatives directes puisque tous les patients de l'essai ont reçu le même traitement.

Le CEEP a également examiné les commentaires de cliniciens inscrits et tenu compte de l'expérience réelle des cliniciens dans le traitement de patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif par le crizotinib. Les cliniciens inscrits ont observé des réponses durables similaires à celles obtenues dans les essais, ainsi qu'une amélioration de la QdV et du bien-être des patients ayant été traités par le crizotinib. Les cliniciens inscrits ont remarqué que le crizotinib peut être associé à la capacité des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif, qui sont généralement plus jeunes, à retourner travailler ou à s'occuper de leur famille.

Le CEEP reconnaît que comme les essais PROFILE 1001 et Ox Onc n'incluent pas de traitement comparateur, l'ampleur des bénéfices cliniques du crizotinib par rapport aux traitements disponibles, y compris la chimiothérapie, est incertaine. Néanmoins, le CEEP reconnaît que le suivi à long terme dans les deux essais a montré une réponse durable, un report de la progression et une

amélioration de la SG cliniquement significatifs. Le CEEP remarque également que la chimiothérapie procure des taux de réponse faibles et que son effet sur la SG est minime. De plus, le CEEP note qu'il n'y a pas d'essais randomisés en cours évaluant le crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif. Il croit également, comme le GOC et les groupes de patients, que malgré le besoin non satisfait important chez cette population de patients, il ne serait probablement pas possible de mener un essai contrôlé randomisé comparant le crizotinib à la chimiothérapie. Le Comité convient également qu'il existe peu d'options disponibles pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le crizotinib procure un bénéfice clinique net tenant au TRG, à la SSP et à la SG, qui sont cliniquement significatifs, et au profil de toxicité gérable. Comme l'ampleur des bénéfices cliniques du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif est incertaine, le CEEP conclut qu'il faudrait recueillir des données prospectives pour mieux l'estimer.

Le CEEP a examiné la rétroaction de deux groupes de défense des intérêts des patients concernant le crizotinib. Le Comité note que les patients souhaitent avoir accès à un traitement efficace qui prolonge la survie, qui améliore la QdV et dont les effets secondaires sont gérables. Il constate que les patients associent l'amélioration de la QdV à l'autonomie et à la facilité d'administration du traitement à domicile. Le crizotinib est un médicament oral que les patients peuvent s'administrer à domicile et qui ne requiert pas de visites fréquentes au centre anticancéreux. Le crizotinib réduit également le fardeau des aidants puisque les patients qui étaient en mesure de continuer à travailler, à prendre soin de leur famille et à pratiquer des activités physiques se sentaient plus autonomes. Le CEEP a également discuté du fait que le crizotinib retarde la progression ainsi que le recours à une chimiothérapie subséquente. Le Comité s'est dit impressionné par la rétroaction des patients, qui provenait de patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif et des aidants de 32 pays qui appuient l'utilisation du crizotinib. Le CEEP indique que la rétroaction directe d'un grand nombre de patients et d'aidants ayant une expérience du crizotinib et des résultats similaires à ceux des essais est convaincante. Dans l'ensemble, le CEEP constate que le crizotinib correspond aux valeurs des patients puisqu'il s'agit d'une option thérapeutique efficace administrée par voie orale qui permet de maîtriser la maladie, de prolonger la SSP et la SG, et qui présente un profil de toxicité gérable.

Le CEEP a discuté du rapport cout/efficacité du crizotinib comparativement à celui de la chimiothérapie en se fondant sur l'évaluation économique soumise par le fabricant et la nouvelle analyse du Groupe d'orientation économique du PPEA. Le Comité note que l'analyse économique est fondée sur des estimations de l'efficacité groupées pour le crizotinib et la chimiothérapie provenant d'études rétrospectives et non randomisées. La limite inférieure de l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du Groupe d'orientation économique n'est pas considérée comme rentable et la limite supérieure du RCED n'a pas pu être estimée en raison de l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité pour guider l'analyse économique. Le CEEP reconnaît qu'en raison de l'absence de traitement comparateur dans les études et des limites considérables de l'analyse groupée pour comparer l'efficacité du crizotinib et de la chimiothérapie, il y a une grande incertitude quant à l'ampleur des bienfaits et au rapport cout/efficacité différentiel du crizotinib. Le Comité note que le principal facteur ayant influencé le cout différentiel est la source des données sur la SSP et que le principal facteur ayant influencé l'effet clinique différentiel est la SSP médiane des patients recevant le crizotinib en traitement de deuxième intention. De plus, il note que l'analyse économique suppose que le dépistage de la mutation du gène ROS1 sera effectué systématiquement, et que le cout par cas détecté est élevé. Le RCED réel est incertain et pourrait être sous-estimé, car l'analyse économique ne tient pas compte des conséquences du besoin potentiel de biopsies répétées, bien qu'elles pourraient être considérables. Le CEEP conclut qu'au prix suggéré, le crizotinib n'est pas rentable comparativement à la chimiothérapie et qu'une réduction substantielle du prix serait requise pour améliorer le rapport cout/efficacité afin d'atteindre un niveau acceptable.

Le CEEP a discuté des facteurs qui pourraient influencer la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnelle du crizotinib dans le traitement de première intention du CPNPC ROS1 positif. Le Comité note que le crizotinib est administré par voie orale et qu'il n'exigerait pas de temps au fauteuil, ce qui facilite la mise en œuvre. Cependant, certaines autorités de la santé utilisent un mécanisme différent pour le remboursement des médicaments oraux et des anticancéreux intraveineux, ce qui pourrait limiter l'accès au crizotinib. Il note que le dépistage du gène ROS1 n'est pas systématiquement disponible dans toutes les provinces et que l'accès au dépistage et son cout seront des obstacles à la mise en œuvre. Il convient que le dépistage du gène ROS1 au moyen d'un test validé autorisé par Santé Canada ou d'une autre méthode équivalente à celle utilisée dans les essais PROFILE 1001 et Ox Onc est raisonnable. De plus, il n'y aura peut-être pas suffisamment d'échantillons de tissu pour dépister le gène ROS1 si le dépistage devient une partie intégrante des tests prélaboraux, ce que le CEEP considère comme un autre obstacle à la mise en œuvre.

Le CEEP a également discuté de la demande d'information et de clarification du Groupe consultatif provincial concernant les critères de traitement pour le crizotinib. Il prend note de l'opinion d'expert des cliniciens inscrits et du GOC selon laquelle la mutation ROS1 est mutuellement exclusive d'autres mutations conductrices. De plus, il a discuté du fait qu'il n'y a actuellement pas de données d'essais cliniques pour guider la séquence du crizotinib et des autres traitements disponibles pour le CPNPC ROS1 positif. Cependant, les cliniciens inscrits suggèrent que les patients reçoivent le crizotinib en traitement de première intention suivi par des inhibiteurs de génération suivante (autre traitement ciblé) si la maladie progresse. Or, le CEEP note qu'il n'y a pas d'autre traitement

ciblé actuellement offert aux patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif. Si la maladie progresse durant le traitement ciblant ROS1, le patient est traité par un doublet de chimiothérapie à base de platine. Le Comité note également que les cliniciens inscrits et le GOC ont indiqué que l'immunothérapie par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (p. ex. nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab) serait normalement réservée aux traitements de deuxième ou de troisième intention, étant donné les faibles taux de réponse observés. Le CEEP remet en doute l'utilisation de l'immunothérapie dans les traitements de deuxième ou de troisième intention des patients présentant des mutations conductrices si les taux de réponse sont faibles, particulièrement étant donné le coût élevé de ce type de traitement. Finalement, le Comité reconnaît qu'il y aura un besoin limité dans le temps pour le crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif qui reçoivent actuellement une chimiothérapie de première intention ou qui ont reçu antérieurement une chimiothérapie ou une immunothérapie.

Le CEEP a discuté des résultats de l'analyse de l'impact budgétaire soumise et note que les résultats présentés dans le rapport d'orientation économique du PPEA ne concernent que l'Ontario. Le CEEP note que les principaux facteurs ayant influencé l'impact budgétaire sont le coût du crizotinib, le nombre de patients admissibles atteints d'un CPNPC ROS1 positif et la part de marché estimée. Il note qu'il faudra tenir compte du coût du dépistage dans le budget et que l'impact budgétaire potentiel du crizotinib est probablement sous-estimé et serait considérable.

## LES PREUVES EN BREF

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

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

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont été transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada;
- un groupe de cliniciens, Cancer pulmonaire Canada;
- le GCP; et
- le demandeur, le comité consultatif pour les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action Cancer Ontario.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du crizotinib (Xalkori) en monothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif, à condition que le rapport coût/efficacité soit amélioré pour atteindre un niveau acceptable et que la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire) soit abordée. Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le GCP, le demandeur, le groupe de défense des intérêts des patients et les cliniciens inscrits appuient cette recommandation.

Le président et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et il a été déterminé que la recommandation initiale du CEEP pouvait être convertie en recommandation finale sans qu'un réexamen du CEEP soit nécessaire puisque les intervenants ont convenu à l'unanimité de la population clinique recommandée présentée dans la recommandation initiale du CEEP.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du crizotinib en monothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif de stade avancé.

### Étude retenue : un essai de phase I non comparatif et un essai de phase II non comparatif

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais cliniques non comparatifs et non randomisés, PROFILE 1001 et Ox Onc.

PROFILE 1001 est une étude de phase I, multicentrique et ouverte, portant sur la pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'innocuité, comportant un accroissement de la dose et menée en Australie, en Corée du Sud et aux États-Unis. L'étude incluait à l'origine une phase initiale d'accroissement de la dose, suivie d'une phase d'expansion jusqu'à la dose maximale dans des cohortes de participants définies selon l'analyse moléculaire (p. ex. cohorte d'expansion de patients atteints d'un cancer ALK positif). L'essai a

plus tard été modifié pour inclure des patients atteints d'un CPNPC de stade avancé et présentant des tumeurs exprimant une translocation du gène ROS1. Le crizotinib était administré par voie orale à une dose de 250 mg deux fois par jour en cycles continus de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie, l'atteinte de toxicités inacceptables, le retrait de l'étude ou le décès. Les patients dont la maladie progressait pouvaient poursuivre le traitement par le crizotinib à la discrétion de l'investigateur. Le réarrangement de ROS1 était détecté au moyen de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et de la technique de la transcription inverse suivie de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR).

Ox Onc est un essai ouvert de phase II à groupe unique mené auprès de patients asiatiques atteints d'un CPNPC ROS1 positif de stade avancé ayant reçu au maximum trois types de traitements systémiques. L'essai a été mené dans 37 sites en Chine, au Japon, en Corée du Sud et à Taïwan. Le réarrangement de ROS1 était détecté au moyen du test FISH ou de la technique RT-PCR.

La revue du PPEA fournit également de l'information contextuelle sur une étude observationnelle, EUROS1, fournie par le demandeur. En l'absence de données comparatives sur l'efficacité, les données de cette étude ont été groupées avec celles des essais PROFILE 1001 et Ox Onc pour orienter le modèle économique.

### Population étudiée : la majorité des patients avait reçu plus d'un type de traitement avant le crizotinib

Les critères d'admissibilité à la cohorte d'expansion ROS1 de l'essai PROFILE 1001 incluaient un CPNPC avancé confirmé par une analyse histologique et exprimant un réarrangement de ROS1, un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2, des signes mesurables de maladie selon les critères RECIST (version 1.0) et un fonctionnement des organes adéquat. Les critères d'admissibilité à l'essai Ox Onc incluaient un CPNPC métastatique ou localement avancé confirmé par une analyse histologique ou cytologique et exprimant un réarrangement de ROS1, mais pas de réarrangement d'ALK, un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, la prise d'au maximum trois traitements systémiques antérieurs pour la maladie de stade avancé, au moins une lésion tumorale mesurable selon les critères RECIST (version 1.1) et aucun antécédent de radiothérapie. Les patients ayant des métastases au cerveau étaient admissibles s'ils étaient asymptomatiques ou stables sur le plan neurologique depuis au moins deux semaines (si traités). Ceux qui avaient reçu des traitements antérieurs ciblant les mutations ALK ou ROS1 n'étaient pas admis.

Dans l'essai PROFILE 1001, un total de 53 patients admissibles atteints d'un CPNPC ROS1 positif ont été admis. L'âge médian des patients de la cohorte d'expansion ROS1 était de 55 ans (fourchette : 25 à 81). La majorité des patients étaient caucasiens (56,6 %) ou asiatiques (39,6 %) et n'avaient jamais fumé (75,5 %). Tous les patients présentaient des signes de maladie mesurables; 96,2 % avaient une histologie d'adénocarcinome, et 86,8 % avaient déjà reçu au moins un type de traitement. Dans l'essai Ox Onc, un total de 127 patients admissibles atteints d'un CPNPC ROS1 positif ont été admis et ont reçu au moins une dose de crizotinib. Tous les participants à l'étude étaient asiatiques (58,3 % de la Chine, 20,5 % du Japon, et les 21,2 % restant de la Corée du Sud et de Taïwan). L'âge médian était de 51,5 ans (fourchette : 23 à 80); la majorité des patients n'avaient jamais fumé (71,7 %), avaient une histologie d'adénocarcinome (97,6 %), présentaient une maladie métastatique (95,3 %) et avaient reçu au moins un type de traitement antérieur (81,1 %).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse objective; ampleur des bénéfices comparatifs incertaine

Les principaux critères d'évaluation en matière d'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont le taux de réponse globale (TRG), qui est le critère d'évaluation principal, et la durée de réponse (DR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), qui sont les critères d'évaluation secondaires.

**PROFILE 1001** : Le 30 novembre 2014, date de fin de la collecte des données, après une durée de suivi médiane de 25,4 mois, le TRG était de 70 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %; 56 à 82), dont cinq (9,4 %) patients obtenant une réponse complète, 32 (60,4 %) patients obtenant une réponse partielle et 11 (20,8 %) patients ayant une maladie stable. La DR médiane est de 17,6 mois (fourchette : 2,8 à 18,1). Dans le sous-groupe de sept patients n'ayant jamais reçu de traitement antérieur pour une maladie avancée ou métastatique, le TRG est estimé à 85,7 % (IC à 95 %; 42,1 à 99,6).

La SSP médiane est de 19,3 mois (IC à 95 %; 14,8 à non atteint). Le taux de SG à six mois est de 91 % (IC à 95 %, 79 % à 96 %) et de 79 % (IC à 95 %, 65 % à 88 %) à 12 mois. La SG médiane n'a pas été atteinte. Lors d'une analyse mise à jour le 30 juin 2018, après une période de suivi médiane de 63 mois, un total de 26 patients (49,1 %) sont décédés. La SG médiane est de 51 mois (IC à 95 %; 29 à non atteint), et les probabilités de SG à 12, 24 et 48 mois sont de 78,8 %, 67,0 % et 50,7 %, respectivement. Les données de l'analyse finale n'ont pas été rapportées.

**Essai Ox Onc** : Le 30 juillet 2016, date de fin de la collecte des données, après une durée de suivi médiane de 21,4 mois, le TRG était de 71,7 % (IC à 95 %; 63,0 % à 79,3 %), dont 17 (13,4 %) patients obtenant une réponse complète, 74 (58,3 %) patients

obtenant une réponse partielle et 21 (16,5 %) patients ayant une maladie stable. Les résultats du TRG ne sont pas disponibles pour le sous-groupe de patients n'ayant jamais été traités auparavant.

La DR médiane est de 19,7 mois (IC à 95 %; 14,1 à non atteint). La SSP médiane est de 15,9 mois (IC à 95 %; 12,9 à 24,0). La SG médiane est de 32,5 mois (IC à 95 %; 32,5 à non atteint). Le taux de SG à six mois est de 92,0 % (IC à 95 %, 85,7 % à 95,6 %) et de 83,1 % (IC à 95 %, 75,2 % à 88,6 %) à 12 mois. Les données de l'analyse finale n'ont pas été rapportées.

### Résultats rapportés par les patients : critère d'évaluation exploratoire; amélioration de la qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients (RRP) n'ont pas été mesurés dans l'essai PROFILE 1001, contrairement à l'essai Ox Onc. Les RPP sont considérés comme exploratoires puisque l'essai ne permet pas de détecter les différences statistiquement significatives à partir du début de l'étude. Les RPP sont disponibles pour les 20 premiers cycles de l'essai Ox Onc.

Les améliorations à la qualité de vie globale sont statistiquement significatives aux cycles 3 à 5, 7 et 10. Des améliorations cliniquement significatives (définies par un changement de plus de 10 points) aux scores QLQC30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) rapportés par les patients ont été observées pour les symptômes d'insomnie et de dyspnée à différents moments. De plus, des améliorations cliniquement significatives aux scores du volet sur le cancer du poumon du questionnaire sur la qualité de vie de l'EORTC ont été observées pour les symptômes de toux et de douleur à la poitrine rapportés par les patients à différents moments. Une détérioration statistiquement significative et cliniquement importante à partir du début de l'étude a été observée pour la constipation et la diarrhée à différents moments.

### Limites : aucune donnée comparative entre le crizotinib et les traitements disponibles

PROFILE 1001 et Ox Onc sont des études à groupe unique qui n'incluent pas de groupes témoins recevant un traitement actif ou un placebo. Ainsi, il n'est pas possible d'effectuer de comparaison directe de l'efficacité et de l'innocuité entre le crizotinib et les traitements comparateurs comme la chimiothérapie. Il convient de remarquer que le demandeur n'a fourni aucune comparaison de traitement indirecte entre le crizotinib et des traitements comparateurs potentiellement pertinents. Les deux essais sont susceptibles d'être subjectifs quant à l'analyse des données sur les patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (c.-à-d. la demande de remboursement demandée), en raison du faible nombre de participants n'ayant jamais été traités auparavant et de l'absence de résultats d'analyse de sous-groupe dans l'essai Ox Onc pour les patients n'ayant jamais été traités auparavant. La majorité des participants aux essais PROFILE et Ox Onc avait reçu au moins un traitement antérieur.

### Innocuité : données limitées suggérant une toxicité tolérable et gérable

**PROFILE 1001** : Le 11 avril 2014, date de fin de la collecte des données, la durée de traitement médiane était de 64,5 semaines (fourchette : 2,3 à 182). Les événements indésirables (EI) les plus courants rapportés sont la déficience visuelle (82 %), la diarrhée (44 %), la nausée (40 %), l'œdème périphérique (40 %), la constipation (34 %), les vomissements (34 %), un taux élevé de sérum glutamooxalacétique transaminase (22 %), la fatigue (20 %), la dysgueusie (18 %) et les étourdissements (16 %). Les EI de grade 3 associés au traitement le plus souvent signalés dans l'essai PROFILE 1001 sont l'hypophosphatémie (10 %), la neutropénie (10 %) et un taux élevé de sérum glutamopyruvique transaminase (4 %). Aucun EI de grade 4 ou 5 associé au traitement n'a été signalé. Un patient (2 %) a cessé de prendre le crizotinib en raison de nausées associées au traitement. Cinq patients sont décédés, tous en raison de la progression de la maladie. Les décès ne seraient pas liés au traitement. Le 30 juin 2018, date de fin de la collecte des données, après une durée de traitement médiane de 22 mois (IC à 95 %, 15 à 36), aucune nouvelle alerte d'innocuité n'avait été notée. Les EI de grade 3 associés au traitement les plus courants (signalés chez au moins 5 % des patients) sont l'hypophosphatémie (15,1 %) et la neutropénie (9,4 %). Aucun EI de grade 4 associé au traitement n'a été signalé. Durant le suivi à plus long terme, aucun nouveau décès ou retrait en raison d'un EI n'a été signalé.

**Essai Ox Onc** : Le 30 juillet 2016, date de fin de la collecte des données, la durée médiane du traitement par le crizotinib était de 18,4 mois (fourchette : 0,1 à 34,1). Des EI associés au traitement ont été observés chez 96,1 % des patients. Les EI associés au traitement les plus souvent signalés, peu importe le grade, sont les taux élevés de transaminases (55,1 %), les troubles de la vision (48,0 %), la nausée (40,9 %), la diarrhée (38,6 %) et les vomissements (32,3 %). Des EI de grade 3 ou 4 associés au traitement ont été signalés chez 25,2 % des patients. Les EI associés au traitement de grade 3 ou 4 les plus courants sont la neutropénie (10,2 %) et les taux élevés de transaminases (5,5 %). Trente-neuf patients (30,7 %) sont décédés durant l'étude. La progression de la maladie est la cause la plus courante de décès, touchant 35 patients (27,6 %). Sinon, deux patients (1,6 %) sont décédés d'une pneumonie, un patient (0,8 %) est décédé d'une insuffisance respiratoire et un patient (0,8 %) est décédé d'une cause inconnue. Aucun décès associé au crizotinib n'a été signalé.



## Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements plus efficaces pour les patients exprimant des mutations ROS1

Les mutations ROS1 sont présentes chez 1 % des patients atteints d'un CPNPC et sont plus courantes chez les jeunes patients non-fumeurs. On estime qu'il y a environ 250 nouveaux cas de CPNPC ROS1 positif par année. Lorsque la maladie est détectée rapidement, elle peut être guérie grâce à la chirurgie. Le traitement de référence des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif avancé est la chimiothérapie, dont l'impact sur la SG médiane est minime. Les nouveaux traitements de première intention pour le cancer métastatique incluent des traitements ciblés qui ont mené à une amélioration des résultats chez les patients présentant des mutations conductrices, y compris le réarrangement des gènes EGFR mutés et ALK. Cependant, en ce qui concerne la mutation de ROS1, il n'y a pas de traitement ciblé remboursé disponible. Par conséquent, il existe un besoin important d'avoir des options thérapeutiques plus efficaces pour cette population de patients.

## Commentaires de cliniciens inscrits : le crizotinib est supérieur à la chimiothérapie en traitement de première intention

Un groupe formé de 17 cliniciens a fourni un document conjoint. On y indique que le crizotinib est l'option de traitement de première intention préférée pour les patients exprimant des mutations ROS1, car ses bénéfices sont supérieurs à ceux de la chimiothérapie. Le doublet de chimiothérapies à base de platine est l'option de traitement de deuxième intention après le traitement dirigé contre ROS1. Pour les patients chez qui on découvre la présence de ROS1 durant ou après le traitement systémique de première intention, le crizotinib pourrait également être envisagé comme option de traitement de deuxième intention. Selon les cliniciens, les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 ne sont pas aussi efficaces chez les patients exprimant des mutations de ROS1, qui sont principalement plus jeunes et non-fumeurs comparativement aux populations de fumeurs; par conséquent, l'utilisation de ces traitements devrait être réservée aux traitements de deuxième ou de troisième intention chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif. Le groupe de cliniciens a de l'expérience dans le traitement de patients (13) présentant des mutations ROS1 par le crizotinib et considère que les réponses au crizotinib sont durables et améliorent la QdV.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif : besoin non satisfait pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont soumis des commentaires : l'Ontario Lung Association et Cancer pulmonaire Canada. Les deux groupes de patients ont mentionné le stress ressenti par les patients et les aidants en lien avec le diagnostic du cancer du poumon. Les symptômes du cancer du poumon ont des répercussions sur l'autonomie des patients, y compris leur capacité à travailler, à se déplacer et à pratiquer des activités physiques.

La chimiothérapie est le traitement de référence et est associée aux effets secondaires suivants : nausée, vomissements et fatigue extrême. Les groupes de patients ont mis l'accent sur les répercussions négatives du cancer du poumon et du traitement sur la vie familiale, et puisque les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif sont généralement des femmes plus jeunes que la moyenne des patients atteints d'un cancer du poumon, les probabilités qu'ils aient des enfants dont ils doivent prendre soin sont plus grandes.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : traitement efficace dont les effets secondaires sont gérables et meilleure qualité de vie

Selon la rétroaction des patients, ces derniers souhaitent avoir accès à un traitement efficace qui prolonge la survie, qui améliore la QdV et dont les effets secondaires sont gérables. La facilité d'administration du traitement à domicile est également souhaitable et améliorerait la QdV. Le crizotinib est un médicament oral que les patients peuvent s'administrer à domicile et qui ne requiert pas de visites fréquentes au centre anticancéreux. Le groupe de patients ayant fourni des commentaires comprend 259 patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif et des aidants de 32 pays qui appuient l'utilisation du crizotinib. Dans l'ensemble, les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif souhaitent avoir la chance de prolonger leur vie et de passer plus de temps avec leur famille en suivant un traitement efficace qui atténue leurs symptômes et améliore leur état.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

L'analyse économique compare le crizotinib au traitement de référence pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif avancé n'ayant jamais été traités auparavant. Le traitement de référence est le doublet de chimiothérapies à base de platine (cisplatine ou carboplatine et pemetrexed). La majorité des patients ont reçu au moins un traitement antérieur et peu de patients n'ont jamais été traités auparavant.

### Fondement du modèle économique : modèle de Markov comprenant cinq états de santé

Le modèle économique comprend cinq états de santé : SSP (traitement de première intention), progression (traitement de deuxième intention), progression (traitement de troisième intention), palliation et décès.

Seuls les patients exprimant le gène ROS1 sont entrés dans le modèle à l'état de « survie sans progression ». Il convient de noter que les états de santé sont mutuellement exclusifs. Les patients peuvent présenter une progression de la maladie lors de la prise de jusqu'à deux types additionnels de traitement, qui sont administrés jusqu'à la progression. Les patients jugés inaptes à recevoir un traitement additionnel passent à l'état « palliation ».

Les estimations groupées en matière d'efficacité pour le crizotinib et la chimiothérapie proviennent d'études rétrospectives non randomisées. En plus des données des essais portant sur le CPNPC ROS1 positif, le demandeur a fourni une analyse de cas utilisant des données de patients atteints d'un CPNPC de stade avancé ALK positif à titre de substitut pour la demande de remboursement. Le Groupe d'orientation économique (GOE) n'a pas tenu compte de ces données puisque le Groupe d'orientation clinique a confirmé que les populations sont différentes et que l'utilisation de la population de patients exprimant le gène ROS1 est plus appropriée qu'une population substitut de patients exprimant le gène ALK.

Les couts pris en considération sont le dépistage de ROS1, le cout du médicament, le cout du traitement pharmacologique subséquent, le cout d'administration du médicament, le cout de la surveillance, le cout de la gestion des EI et le cout des soins palliatifs.

### Couts liés au médicament : cout élevé du crizotinib

Le crizotinib coute 0,52 \$ par milligramme. À une dose quotidienne de 500 mg, le cout par jour est de 260,00 \$. Le cout par cycle d'un mois est de 7 280,00 \$.

La carboplatine coute 0,10 \$ par milligramme. À une posologie supposée de 567,20 \$ mg par cycle, le cout mensuel du médicament est de 82,21 \$.

La carboplatine coute 0,23 \$ par milligramme. À une posologie supposée de 75 mg/m<sup>2</sup> par cycle, le cout mensuel du médicament est de 45,81 \$.

Le cout du pemetrexed en traitement d'entretien est de 0,21 \$/mg/m<sup>2</sup>. À une posologie supposée de 500 mg/m<sup>2</sup>, pour un cycle de 21 jours, le cout du médicament est de 279,81 \$ (à la fois en traitement d'induction et d'entretien).

### Estimation de l'effet clinique : données comparatives sur l'efficacité très incertaines

Il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs portant sur le crizotinib et la chimiothérapie dans le traitement du CPNPC ROS1 positif, et il n'y a pas suffisamment de données pour effectuer une comparaison de traitements indirecte. Étant donné la petite taille de l'échantillon d'études individuelles ciblées (notable dans le groupe recevant la chimiothérapie) et l'éventail de résultats rapportés, aucune étude pour l'un ou l'autre des groupes de traitement ne s'est révélée être la source la plus appropriée pour analyser l'efficacité. Par conséquent, une analyse groupée des données sur le délai avant l'évènement de toutes les études ciblées a été incluse. Cependant, aucune de ces études n'est un essai contrôlé randomisé. Il est difficile d'en estimer l'impact sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED), puisqu'on ne sait pas quelle serait l'ampleur de l'effet dans un essai comparant le crizotinib à la chimiothérapie.

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

L'estimation de la limite inférieure du RCED du GOE est plus élevée (314 854 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité) que la meilleure estimation du demandeur (273 286 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité). La limite supérieure du RCED du GOE ne peut pas être estimée en raison de l'incertitude et de l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité.

La meilleure estimation de la limite inférieure du RCED du GOE est fondée sur les hypothèses suivantes qui ont été approuvées par le Groupe d'orientation clinique : une SSP médiane plus courte de 4,2 mois pour le traitement de deuxième intention après la progression dans le groupe recevant le crizotinib, des utilités plus faibles fondées sur l'essai PROFILE 1014 pour les deux groupes de traitement à l'état SSP, et une proportion plus faible (30 %) de patients recevant un traitement actif en troisième intention. La limite de cette analyse du rapport cout/efficacité, et la raison pour laquelle il n'y a pas de limite supérieure du RCED, est l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité. Étant donné l'absence de données d'essais comparatifs, il est difficile de déterminer les bénéfices différentiels du crizotinib.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : supposition que le dépistage de ROS1 sera inclus dans le scénario du traitement financé

L'analyse de l'impact budgétaire (AIB) soumise suppose que l'impact du test sera inclus dans le scénario du traitement financé; aucun cout lié au test n'est inclus dans le scénario de référence puisqu'aucun test n'est actuellement effectué pour les patients présentant une mutation génétique ROS1. Les résultats de l'AIB présentés dans le rapport d'orientation clinique du PPEA concernent l'Ontario seulement. Dans le scénario du traitement financé, on suppose que presque tous les patients admissibles recevraient le crizotinib. Les facteurs qui influencent le plus l'AIB sont le nombre de patients admissibles qui présentent la mutation génétique ROS1 et la part de marché.

Le GCP a demandé de l'information et des clarifications sur les critères pour recevoir le crizotinib. Le GCP souhaite recevoir une confirmation que les mutations sont mutuellement exclusives et demande une orientation sur la manière dont les patients présentant plus d'une mutation seraient traités. Le GCP souhaite également obtenir une orientation sur la séquence du traitement avec la chimiothérapie et les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (p. ex. nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab). Le GCP note également que le dépistage de ROS1 n'est pas systématiquement disponible dans toutes les provinces et que les autorités de la santé n'ont pas de processus normalisé de dépistage de ROS1 ou de financement en place. Le GCP note que des couts importants seront associés au dépistage de ROS1, ce qui pourrait être un obstacle à la mise en œuvre.

## Au sujet de la recommandation

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

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

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

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

- D<sup>r</sup> Kelvin Chan, qui n'était pas présent à la réunion.
- 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 son rôle de patient remplaçant.

Puisque la recommandation initiale du CEEP a satisfait aux critères de conversion rapide en recommandation finale du CEEP, un réexamen par le CEEP n'est pas nécessaire et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

### 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 crizotinib (Xalkori) dans le traitement du CPNPC ROS1 positif, deux membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu, et selon application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, un de ces membres a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

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

### Consultation d'information du domaine public

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

### 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><b>Population de patients admissibles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe plusieurs mutations possibles dans le CPNPC avancé (p. ex. ROS1, EGFR et ALK). Le GCP souhaite recevoir une confirmation que ces mutations sont mutuellement exclusives et une orientation sur la manière dont les patients présentant plus d'une mutation seraient traités (c.-à-d. quelle mutation serait traitée en premier par les cliniciens).</li> <li>• Le crizotinib est associé à une faible pénétration du système nerveux central (SNC); le GCP souhaite savoir si les patients atteints d'un CPNPC de stade avancé ROS1 positif avec atteinte du SNC seraient admissibles au traitement par le crizotinib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations conductrices (ROS1, EGFR et ALK) sont mutuellement exclusives. Cela étant dit, la mutation génétique ROS1 exclut les autres mutations conductrices oncogènes et est considérée comme non chevauchante. Il est peu probable que des patients présentent plus d'une mutation à la fois.</li> <li>• Dans l'essai Ox Onc, les patients présentant des métastases au cerveau étaient admissibles s'ils étaient asymptomatiques ou stables sur le plan neurologique pendant deux semaines (si traités). Au total, 18,1 % des patients présentaient des métastases au cerveau au début de l'étude. Le CEEP note que les patients ayant des métastases au cerveau stables pourraient tirer des bienfaits du traitement par le crizotinib.</li> </ul>
<p><b>Séquence et priorité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le GCP souhaite obtenir une orientation sur la séquence du traitement avec la chimiothérapie et les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (p. ex. nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab). Le GCP souhaite savoir si l'algorithme de traitement du crizotinib chez les patients présentant une mutation génétique ALK s'appliquerait également aux patients présentant une mutation génétique ROS1.</li> <li>• En ce qui concerne les patients qui présentent une mutation génétique ROS1 et ayant reçu le crizotinib en traitement de première intention, le GCP souhaite savoir si un traitement de deuxième intention par un inhibiteur d'ALK (p. ex. céritinib, alectinib) serait possible. Le GCP souhaite également savoir si les inhibiteurs d'ALK peuvent être utilisés de manière interchangeable chez les patients présentant une mutation génétique ROS1 et s'il y a une préférence quant à l'inhibiteur d'ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP note qu'il n'y a pas de données d'essais cliniques pour guider la séquence du crizotinib et des autres traitements disponibles pour le CPNPC ROS1 positif et que, par conséquent, la séquence est inconnue. Cependant, le CEEP a examiné l'opinion clinique des cliniciens inscrits concernant la séquence des traitements et on suggère d'administrer le crizotinib en traitement de première intention, suivi d'un inhibiteur de génération suivante (traitement ciblé) si la maladie progresse après le traitement par le crizotinib. Cependant, le CEEP note qu'il n'existe pas d'autre traitement ciblé accessible pour l'instant. Les patients dont la maladie progresse durant le traitement ciblant ROS1 passeraient au doublet de chimiothérapies à base de platine. L'immunothérapie par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 serait réservée aux traitements de deuxième ou de troisième intention.</li> <li>• Le CEEP note que les médicaments qui ciblent ALK, comme le lorlatinib et le céritinib, sont efficaces dans le traitement de ROS1. Cependant, d'autres inhibiteurs d'ALK efficaces, comme l'alectinib, ne sont pas aussi efficaces dans le traitement de ROS1. Le CEEP note également que les cliniciens inscrits ont mentionné que bien que ROS1 et ALK ont une certaine homologie, leurs traitements ciblés ne devraient pas être utilisés de manière interchangeable.</li> </ul>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p><b>Test diagnostique compagnon/autre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le GCP note que le dépistage de ROS1 n'est pas systématiquement offert dans toutes les provinces. Les membres du GCP notent que les autorités de la santé n'ont pas de processus normalisé de dépistage de ROS1 ou de financement en place. Des ressources en soins de santé et une coordination seront nécessaires pour effectuer le dépistage de ROS1 dans le traitement de première intention. L'augmentation importante des coûts pour le dépistage de ROS1 est un obstacle à la mise en œuvre.</li> <li>• Le GCP est préoccupé par les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ le délai d'obtention des résultats du dépistage de ROS1;</li> <li>○ à savoir si tous les patients atteints d'un CPNPC doivent subir un dépistage de ROS1; et</li> <li>○ la manière dont le dépistage est effectué (c.-à-d. immunocytochimie, technique FISH ou autre méthode); puisque le dépistage d'EGRF, PD-L1 et ALK se fait actuellement dans le traitement de première intention, et à savoir s'il y aura suffisamment d'échantillons de tissu pour dépister ROS1 comme quatrième test.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP reconnaît que le dépistage de ROS1 ne fait présentement pas partie des soins usuels. Le CEEP convient que le dépistage de ROS1 au moyen d'un test validé autorisé par Santé Canada ou d'une autre méthode équivalente à celle utilisée dans les essais PROFILE 1001 et Ox Onc serait raisonnable, par exemple l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Le Comité note qu'il serait souhaitable que les autorités de la santé aient à leur disposition des tests de dépistage de ROS1 validés et fiables pour cibler la population de patients pertinente et gérer l'impact budgétaire. Il serait utile que les autorités de la santé génèrent des données concernant le nombre réel de patients admissibles et le vrai impact budgétaire.</li> <li>• Les cliniciens inscrits notent que le dépistage de la mutation génétique ROS1 est actuellement pratiqué au moyen de la technique FISH, cependant, on s'attend à ce que le dépistage soit effectué au moyen de l'immunocytochimie dans l'avenir.</li> <li>• De plus, le CEEP note qu'il n'y aura peut-être pas suffisamment d'échantillons de tissu pour dépister ROS1 chez tous les patients atteints d'un CPNPC si le dépistage devient une partie intégrante des tests préalables, ce que le CEEP considère comme un autre obstacle à la mise en œuvre.</li> </ul>

ALK = anaplastic lymphoma kinase; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; FISH = hybridation in situ en fluorescence; GCP = Groupe consultatif provincial; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 1; SNC = système nerveux central.