

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

### Recommandation finale au sujet du larotrectinib (Vitrakvi) dans le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène NTRK

<b>Médicament</b>	Larotrectinib (Vitrakvi)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK (gène codant pour les récepteurs à activité tyrosine-kinase des neurotrophines) chez l'enfant ou l'adulte. Autres critères : âge d'un mois ou plus; indice fonctionnel ECOG de trois ou moins; fusion du gène NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 corroborée par une épreuve diagnostique validée; pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes ou évolution de la maladie après le traitement.
<b>Demandeur</b>	Bayer
<b>Fabricant</b>	Bayer
<b>Date de l'avis de conformité avec conditions</b>	Le 10 juillet 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 25 février 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 29 août 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 31 octobre 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

La présente recommandation finale du CEEP se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la prise en compte de la rétroaction des parties prenantes admissibles; elle remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<p>Le larotrectinib coute 5 988,89 \$ le flacon de 56 capsules de 25 mg, 17 966,67 \$ le flacon de 56 capsules de 100 mg ou 8 555,56 \$ le flacon de 100 ml de solution buvable à 20 mg/ml.</p> <p>Chez l'adulte, à la posologie recommandée de 100 mg deux fois par jour, le larotrectinib coute 641,67 \$ (2 capsules de 100 mg) ou 855,56 \$ (8 capsules de 25 mg) par jour.</p> <p>Chez l'enfant, à la posologie recommandée de 100 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à concurrence de 100 mg deux fois par jour (dose quotidienne maximale de 200 mg), le larotrectinib coute 855,56 \$ par jour au maximum.</p> <p>Chez l'adulte comme chez l'enfant, le cout du larotrectinib peut aller de 17 966,76 \$ à 23 955,57 \$ par cycle de 28 jours selon la préparation utilisée.</p>

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" 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 de ne pas rembourser le larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK (gène codant pour les récepteurs à activité tyrosine-kinase des neurotrophines) chez l'enfant ou l'adulte.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il n'est pas certain que le larotrectinib procure un bénéfice clinique net comparativement aux traitements offerts dans cette indication ou au traitement symptomatique optimal (TSO). Bien que le médicament semble exercer une activité antitumorale, le Comité conclut à un bénéfice clinique d'une amplitude éminemment incertaine en raison de l'hétérogénéité des patients ayant participé aux essais examinés et inclus dans l'analyse des données regroupées, de l'incapacité à interpréter la variation des résultats selon le type de tumeurs, de l'absence de données probantes qui auraient permis de déterminer si la fusion du gène NTRK engendre une protéine oncogène activatrice pour tous les types de tumeurs et de l'absence de données probantes historiques sur les résultats des traitements offerts aux patients dont la tumeur est porteuse d'une fusion du gène. En outre, les données probantes disponibles sur des résultats importants dans la prise de décision, comme la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), sont impossibles à interpréter au vu de l'hétérogénéité des tumeurs dans la population de patients étudiée. Le CEEP conclut que le larotrectinib comble des attentes des patients en ce qu'il exerce une activité antitumorale, qu'il a un profil de toxicité gérable et que, parce qu'il est destiné à la voie orale, il est facile à administrer.</p> <p>Le Comité ne peut se prononcer quant au rapport cout/efficacité du larotrectinib par comparaison avec les médicaments offerts dans ce contexte au vu de l'hétérogénéité de la population de patients sur laquelle porte l'analyse des données regroupées, hétérogénéité qui crée une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique.</p>
--	---

## Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

### Possibilité de présenter une nouvelle demande d'évaluation en vue du remboursement du médicament

Les essais SCOUT et NAVIGATE devraient se terminer en 2022 pour le premier et en 2023 pour le second. Le Comité encourage le promoteur à lui présenter une nouvelle demande d'évaluation étayée par d'autres données probantes ou des données probantes à jour provenant de sources englobant ces essais ou d'autres, ainsi que par des données probantes du monde réel.

## 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>

La fusion du gène NTRK s'observe à une fréquence variable dans diverses tumeurs solides chez l'enfant ou l'adulte. La fréquence exacte selon le type de tumeurs n'est pas encore connue avec certitude, l'incidence estimée allant de 0,1 à 1 % dans les cancers courants comme le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) à 100 % dans des cancers plus rares comme le carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes mammaires sécrétoires. En général, la fusion du gène NTRK est seule, sans autres mutations oncogènes activatrices. Comme il n'y a pas de données qui permettent de déterminer la pertinence pronostique de la fusion du gène NTRK selon le type de cancers, le fardeau de la maladie et la nécessité d'un traitement ciblant cette anomalie génétique sont difficiles à évaluer. Le Comité estime que des données probantes robustes sont nécessaires pour établir l'influence de la fusion du gène NTRK sur le pronostic du cancer. Il convient que lorsque les tumeurs sont dénuées de toute autre mutation de résistance et qu'il s'agit d'un cancer où la fréquence de la fusion du gène NTRK est élevée, que les tumeurs se propagent (cancer métastatique) ou que la résection chirurgicale risque d'entraîner une grave morbidité et qu'il n'y a pas d'options thérapeutiques satisfaisantes, le fardeau de la maladie et la nécessité de nouveaux traitements efficaces sont plus évidents. Après avoir soupesé ces facteurs et en l'absence de données probantes corroborant ou réfutant l'effet tumoral histagnostique de la fusion du gène NTRK, le Comité conclut au besoin de nouveaux traitements efficaces pour ces groupes de patients.

Le CEEP se penche sur les résultats d'une analyse des données regroupées des essais LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE, qui évaluent le larotrectinib dans le traitement de tumeurs solides avancées ou métastatiques chez des adultes et des enfants. L'analyse combinée rapporte un haut taux de réponse objective (TRO), principal critère d'évaluation, soit 81 %, et une durée de réponse (DR) médiane pas encore connue à la dernière collecte de données. À cette date, la SSP est de 28,3 mois, alors que la SG, établie avant cette échéance, n'était pas encore définitive. Lors des délibérations en vue de la formulation de la recommandation initiale, le Comité convient qu'en dépit des diverses limites du devis des trois essais cliniques sur lesquels se fonde l'analyse combinée, les résultats sur le TRO sont importants, tandis que les résultats sur la SG et la SSP sont difficiles à interpréter en raison des limites d'ordre méthodologique inhérentes au regroupement de populations de patients où la distribution de la survie n'est pas la même. De même, l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) rapportée est difficile à interpréter en raison de la nature exploratoire de l'analyse. Enfin, la faible incidence d'événements indésirables illustre que le larotrectinib est bien toléré. Au moment de ces délibérations, le CEEP juge ardu d'en arriver à une conclusion à propos du bénéfice clinique net dans un contexte où il n'y a pas de données probantes corroborant ou réfutant l'influence de la fusion du gène NTRK sur la prévision de la réponse clinique au larotrectinib, quel que soit le type de tumeurs, où il n'y a pas de données probantes historiques sur les résultats chez les patients dont la tumeur est porteuse d'une fusion du gène, où les essais sont entachés de limites tenant à leur devis (y compris, mais sans s'y limiter l'hétérogénéité des populations de patients que couvre l'analyse des données regroupées) et où il n'y a pas de données probantes confirmant que le TRO est un indicateur de substitution valable de la SSP et de la SG. Devant ces aspects incertains, le Comité a entrepris d'identifier les patients chez qui le larotrectinib pourrait procurer un bénéfice; à son avis, ce sont les patients dont la tumeur est dénuée de toute autre mutation de résistance connue, est d'un type pour lequel la fusion du gène est fréquente ou se propage (métastatique), ou lorsque la résection chirurgicale risque d'entraîner une morbidité grave et qu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Ces critères s'appliquent en particulier aux adultes et aux enfants atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) ou d'une tumeur des glandes salivaires, et aux enfants atteints d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un fibrosarcome infantile. Pour ce qui est des autres groupes de patients, le Comité a jugé que les limites des essais cliniques et de l'analyse combinée qui ont une incidence sur la possibilité d'interpréter les résultats ainsi que l'incertitude quant à savoir si la fusion du gène NTRK est une mutation oncogène activatrice font qu'il est difficile de conclure à un bénéfice clinique net de l'anticancéreux dans tous les types de tumeurs caractérisées par cette anomalie génétique. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité discute de la rétroaction du promoteur, des cliniciens inscrits, des groupes de défense des patients et du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA à propos de l'interprétation des données probantes disponibles. Il étudie alors à nouveau la robustesse des

données présentées dans l'analyse combinée et des données probantes voulant que la fusion de gène NTRK exerce un effet tumoral histoagnostique. L'examen de cette rétroaction suscite de longues délibérations, résumées ci-après.

En discutant à nouveau des résultats de l'analyse combinée, le CEEP prend acte de la rétroaction des parties prenantes voulant que les données probantes disponibles doivent être évaluées en fonction de la présence de la fusion du gène NTRK (effet tumoral histoagnostique) plutôt que du type de tumeurs. C'est ainsi qu'a procédé Santé Canada pour autoriser la commercialisation de l'antineoplasique. Les parties prenantes insistent sur le fait que les essais de type « panier » ne peuvent servir à l'évaluation d'un anticancéreux dans des types de tumeurs particuliers et que les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour démontrer un effet tumoral histoagnostique. Le Comité convient que les analyses par sous-groupes en fonction de tumeurs précises sont en fait des analyses ultérieures exploratoires et qu'il n'était pas prévu qu'elles se prêtent à une inférence statistique (c.-à-d. pour tirer une conclusion sur l'efficacité de l'antineoplasique dans divers types de tumeurs). Tenant compte de la rétroaction et de la nouvelle discussion sur les données probantes disponibles, le Comité juge que ces dernières ne peuvent soutenir une décision de remboursement dans des types de tumeurs précis. Il réévalue donc les données probantes dans la perspective de l'entière population de patients, plutôt qu'en fonction de types de tumeurs, et étudie la question de savoir si le larotrectinib devrait être remboursé dans le traitement des tumeurs solides caractérisées par la fusion du gène NTRK. Il rappelle qu'il n'y a pas à ce jour de données probantes concluantes, dans la documentation ou transmises par le promoteur, qui corroborent ou réfutent l'effet tumoral histoagnostique ou pronostique de la fusion du gène NTRK chez l'humain. Par conséquent, il n'accepte pas la justification offerte par les parties prenantes et le GOC selon laquelle le haut TRO observé dans ces premières études est suffisant pour démontrer l'effet tumoral histoagnostique et constituer le fondement d'une décision de remboursement de l'antineoplasique dans le traitement de toute tumeur solide porteuse d'une fusion du gène NTRK. De multiples études observent que d'autres mutations activatrices agissent différemment sur la biologie de différentes tumeurs; donc, d'autres données probantes sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la fusion du gène NTRK. Au terme d'une discussion animée où des opinions très tranchées sont exprimées, le Comité convient à la majorité que les données probantes issues de l'analyse combinée sont trop incertaines pour conclure au bénéfice clinique net du larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides avancées localement ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant.

Dans ces nouvelles délibérations et sa prise de décision, le Comité se doit d'être équitable, transparent, diligent et responsable envers les patients, les bailleurs de fonds et le public en faisant en sorte que les deniers publics soient consacrés au financement d'options de traitement efficaces. Il sait que le domaine de l'oncologie évolue avec l'arrivée de la médecine de précision et la difficulté connexe à recruter un nombre suffisant de patients dans les essais cliniques, et la nécessité d'étudier de nouveaux modes d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des traitements anticancéreux. Mais, en dépit des changements que connaît la production de données en oncologie, le corpus de données probantes transmis aux organismes d'évaluation des technologies de la santé doit être en mesure de favoriser des décisions rigoureuses, cohérentes et factuelles. Le Comité se dit déçu d'avoir eu à délibérer à propos de données probantes certes prometteuses, mais dénuées de données cliniques contextuelles qui lui auraient permis d'interpréter les résultats correctement. Des données probantes illustrant le rôle pronostique de la fusion du gène NTRK, des données probantes historiques ou du monde réel sur l'évolution de l'état de santé des patients porteurs d'une fusion du gène NTRK et d'autres méthodes pour évaluer la SG et la SSP dans les essais de type panier lui auraient permis d'interpréter les données probantes mises à sa disposition. De plus, l'autorisation de mise sur le marché de l'antineoplasique est conditionnelle dans l'attente de résultats d'essais cliniques corroborant son bénéfice clinique. Même si les données actuelles peuvent sembler suffisantes à l'organisme de réglementation pour accorder l'accès à un nouveau traitement prometteur là où il y a un grand besoin de traitement à combler (en particulier si les patients n'ont pas d'autres options), ces données sont trop incertaines pour justifier un remboursement public. Le Comité encourage donc la présentation d'une nouvelle demande d'évaluation fondée sur des données probantes concluantes qui pourront répondre aux questions soulevées ici quant à l'efficacité et à l'innocuité du larotrectinib dans le traitement de tumeurs solides caractérisées par la fusion du gène NTRK (comme des données définitives provenant des essais en cours SCOUT et NAVIGATE, qu'attend d'ailleurs Santé Canada avant de lever sa condition).

Le CEEP délibère à propos des commentaires de groupes de défense des patients. Ceux-ci souhaiteraient un traitement ciblé qui améliore la maîtrise des symptômes et de la maladie, améliore la qualité de vie et est facile à administrer. Les patients ont des expériences différentes de la maladie et du traitement. Les principaux symptômes mentionnés vont de l'absence de symptômes à la présence de symptômes qui entravent de manière importante les activités de la vie quotidienne. Les symptômes les plus difficiles à tolérer sont la fatigue, la douleur, l'incontinence, l'essoufflement, les céphalées, les étourdissements et l'enflure. Les patients traités par le larotrectinib indiquent tous qu'il produit une réponse cliniquement importante, que l'amélioration se fait sentir rapidement — certains symptômes disparaissant quelques jours après le début du traitement —, que le médicament contribue au maintien d'une très bonne qualité de vie (QV) et que les symptômes de la maladie s'atténuent pour la peine ou sont plus facilement maîtrisables qu'avec d'autres traitements. Tous les effets secondaires sont légers et tolérables. Au cours de la délibération en vue de la formulation de la recommandation initiale, le Comité convient que le larotrectinib comble des attentes des patients par son effet sur les symptômes, sa capacité à mieux maîtriser la maladie, son profil de toxicité gérable et sa facilité d'administration. Au réexamen de la recommandation initiale, il prend en considération avec sérieux la rétroaction des groupes de défense des patients et prend bonne

note du souhait des patients d'avoir accès à de nouveaux traitements prometteurs. Pour ce qui est de la question de l'accès équitable soulevée par les groupes de patients, le Comité rappelle qu'il se doit de prendre des décisions équitables, transparentes, en temps opportun et responsables envers les patients, les bailleurs de fonds et le public. Il insiste sur le fait que corpus de données probantes étayant les demandes de remboursement doit être en mesure de favoriser des décisions rigoureuses, cohérentes et factuelles. Au vu des limites considérables des données probantes disponibles, il délibère à nouveau, mais sur l'ensemble de l'analyse combinée. Après avoir tenu compte de divers facteurs, il fait valoir que les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure à un bénéfice clinique net du larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou chez l'enfant. Il se dit encore une fois déçu d'avoir eu à délibérer à propos de données probantes certes prometteuses, mais qui ne comportent pas de données cliniques contextuelles qui lui auraient permis d'interpréter les résultats correctement.

Le Comité a du mal à concilier les données probantes issues des essais cliniques et l'expérience des patients décrite par les groupes de patients. Dans une discussion animée à propos de l'alignement du larotrectinib sur les valeurs des patients, les membres expriment différentes opinions. Bien qu'il ne puisse tirer de conclusion quant à l'effet comparatif du larotrectinib, le Comité convient que l'antinéoplasique comble des attentes des patients par son activité antitumorale, son profil de toxicité maîtrisable et sa facilité d'administration. Il rappelle que sa décision au sujet de l'efficacité clinique doit être étayée par des données probantes cliniques robustes et il invite le promoteur à soumettre une nouvelle demande lorsque d'autres données probantes auront été générées.

Le Comité se penche sur le rapport cout/efficacité du larotrectinib par comparaison avec les médicaments offerts dans la même indication. Lors des délibérations en vue de formuler la recommandation initiale, il fait état de la difficulté à déterminer ce rapport dans un groupe de tumeurs hétérogènes et axe la discussion sur les principaux facteurs ayant une incidence sur le rapport cout/utilité différentiel (RCUD). À son avis, les résultats sur la SG et la SSP de l'analyse portant sur une population de patients hétérogène sont difficiles à interpréter et rien de probant ne corrobore la validité du TRO comme indicateur de substitution de la SSP ou de la SG. C'est pourquoi la question de savoir si le larotrectinib confère un bénéfice de survie aux patients dont les tumeurs solides sont porteuses d'une fusion du gène NTRK demeure incertaine, sans compter que l'ampleur du bénéfice de survie modélisé dans chaque type de tumeur est éminemment incertaine, comme l'illustre l'intervalle de confiance à 95 % (incorporé par le groupe d'orientation économique [GOE]) de la courbe de survie de chaque type de tumeurs. Durant sa réunion initiale, le Comité mentionne également que les couts du dépistage génétique et de l'acquisition du médicament auront un impact sur le RCUD proportionnel à la fréquence de la fusion du gène NTRK. En outre, il n'y a pas de modèle pour les adultes et les enfants atteints d'un cancer des glandes salivaires ou les enfants atteints d'un fibrosarcome infantile ou d'un néphrome mésoblastique congénital, mais il y a des analyses cout/efficacité pour les adultes et les enfants atteints d'un STM. Même en l'absence de modèles adaptés aux tumeurs d'une partie de la population visée par la recommandation initiale et en tenant compte des facteurs qui ont la plus grande influence sur le RCUD, le CEEP détermine alors que le larotrectinib, au prix indiqué, n'est pas rentable dans le traitement des tumeurs des glandes salivaires chez les adultes et les enfants, d'un STM chez les adultes et les enfants, du néphrome mésoblastique congénital chez les enfants et du fibrosarcome infantile selon les analyses du GOE. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction des parties prenantes au sujet de l'effet clinique du larotrectinib, laquelle a par la suite une incidence sur sa décision quant au rapport cout/efficacité de l'antinéoplasique. Il se range à l'avis des parties prenantes pour dire que les données probantes disponibles ne permettent pas d'évaluer le médicament dans des sous-groupes, que l'évaluation doit être fondée sur la présence de la fusion du gène NTRK (effet tumoral histoagnostique). Au terme de ces nouvelles délibérations, le Comité convient à la majorité que les données probantes issues de l'analyse combinée ne sont pas suffisantes pour conclure au bénéfice clinique net du larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides avancées localement ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant. Pour ce qui est du rapport cout/efficacité du larotrectinib dans l'entière population de patients couverte par l'analyse combinée, il rappelle que, comme le modèle reposant sur l'analyse combinée enfreint des hypothèses de modélisation et de statistique, le GOE a rejeté cette analyse. À l'instar du GOE, il juge difficile d'interpréter l'estimation du rapport cout/efficacité obtenue par de telles techniques de modélisation. Tout bien pesé, il ne peut tirer de conclusion sur le rapport cout/efficacité du larotrectinib comparativement aux médicaments offerts dans cette indication sur la foi des résultats de l'analyse combinée.

Quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du larotrectinib, le cout additionnel du dépistage génétique et la fréquence de la fusion du gène NTRK pourraient avoir un important impact budgétaire. D'après les analyses du GOE, l'impact budgétaire est moins grand dans le cas de tumeurs où l'incidence de la fusion du gène NTRK est faible, et il tient plus au dépistage génétique qu'au traitement. Pour ce qui est des tumeurs où la fusion du gène NTRK est plus courante, l'impact budgétaire est plus grand et il est attribuable en majeure partie au cout du traitement, plutôt qu'à celui du dépistage de l'anomalie génétique. Le Comité estime qu'en théorie, les provinces et les territoires devraient prévoir le dépistage des mutations NTRK (séquençage à haut débit de l'ARN, incorporation de la fusion du gène NTRK au panel de gènes analysés ou immunohistochimie suivie de l'analyse de l'ARN) au moment du diagnostic pour gérer à la fois la population de patients admissibles au remboursement et l'impact budgétaire du remboursement. Le Comité ajoute que la mise en œuvre du dépistage de la fusion du gène NTRK aura probablement une grande incidence budgétaire, en particulier dans les cancers courants où l'anomalie génétique est peu fréquente (STM, par exemple).

## 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 sept groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), Cancer colorectal Canada (CCC), Lung Cancer Canada (LCC), Neuroblastoma Canada (NC), Ontario Parents Advocating for Children with Cancer (OPACC), Sarcoma Cancer Foundation Canada (SCFC) et Cancer de la thyroïde Canada (CTC);
- les commentaires de cliniciens inscrits : l'exposé d'un clinicien et quatre exposés collectifs provenant en tout de 26 oncologues et de 1 pharmacien, soit 11 cliniciens de CCC, 5 cliniciens du Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO), 7 cliniciens de LCC, et 3 cliniciens et 1 pharmacien d'Action Cancer Ontario (ACO);
- 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 :

- quatre groupes de défense des patients (RCSC, CCC, LCC et NC);
- cinq cliniciens ou groupes de cliniciens inscrits (POGO, LCC, CCC et le groupe des cancers du sein et de la peau d'ACO);
- le GCP;
- le demandeur, Bayer.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconisait le remboursement du larotrectinib (Vitrakvi) dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant, de tumeurs solides localement avancées caractérisées par une fusion du gène NTRK sans autre mutation de résistance acquise connue, lorsque la résection chirurgicale risque d'entraîner une morbidité grave ou que la tumeur se propage (métastases) et qu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes (recommandation applicable seulement aux adultes et aux enfants atteints d'une tumeur des glandes salivaires ou d'un STM, et aux enfants atteints d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un fibrosarcome infantile).

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant et deux groupes de défense des patients sont en désaccord avec le Comité, alors que deux groupes de défense des patients et quatre groupes de cliniciens inscrits sont d'accord avec lui en partie et qu'un groupe de cliniciens inscrits et le GCP appuient la recommandation sans réserve.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du larotrectinib (Vitrakvi) dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant.

Santé Canada a autorisé la commercialisation du larotrectinib dans le traitement, chez l'adulte ou l'enfant, des tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène NTRK sans mutation de résistance acquise connue, métastatiques ou lorsque la résection chirurgicale risque d'entraîner une morbidité grave, et qu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. L'autorisation est conditionnelle dans l'attente des résultats d'essais cliniques qui permettront de vérifier le bénéfice clinique de l'antinéoplasique. Le CEEP souligne que toute donnée probante additionnelle obtenue pour satisfaire cette exigence réglementaire devrait être mise à la disposition des provinces et des territoires et du PPEA afin qu'ils puissent déterminer plus précisément l'efficacité clinique véritable et le rapport coût/efficacité réel du larotrectinib.

#### Étude retenue : analyse combinée de patients de trois essais cliniques distincts, sans répartition aléatoire et de devis différents

La revue systématique du PPEA porte sur une analyse combinée de trois essais cliniques à un seul groupe et en mode ouvert (LOXO-TRK-14001, essai de phase I d'augmentation de la dose et d'expansion de la cohorte mené auprès d'adultes; SCOUT, essai de phase I/II mené auprès d'enfants; NAVIGATE, essai de phase II de type panier mené chez des adultes et des adolescents) évaluant le larotrectinib dans le traitement de tumeurs solides avancées ou métastatiques chez des adultes ou des enfants.

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur deux sujets.

- La pertinence pronostique de la fusion du gène NTRK dans des tumeurs solides : la recherche documentaire s'est avérée vaine pour ce qui est de relever de l'information sur la pertinence pronostique de la fusion du gène NTRK dans les tumeurs solides de différents types.
- Le dépistage de la fusion du gène codant pour le récepteur à activité tyrosine kinase des neurotrophines (NTRK).

## Population étudiée : population hétérogène regroupant des patients de trois essais cliniques qui font l'objet de l'analyse combinée

Voici les principaux critères d'admissibilité à ces essais :

- LOXO-TRK-14001 : Âge de 18 ans ou plus, indice fonctionnel ECOG de 0 à 2, tumeur solide localement avancée ou métastatique qui a progressé, qui ne répond pas aux traitements offerts, qui ne se prête pas à la chimiothérapie usuelle ou pour laquelle il n'y a pas de traitement curatif. Le statut de fusion du gène NTRK ne fait pas partie des critères d'inclusion. À la phase d'augmentation de la dose, les patients reçoivent le larotrectinib à une dose croissante (de 50 mg par jour à 200 mg deux fois par jour) au cycle 1 jusqu'à l'apparition d'effets toxiques limitant la dose ou jusqu'à la dose maximale tolérée. À la phase d'expansion, les patients reçoivent le médicament à la dose maximale tolérée ou à la dose produisant l'inhibition TRK jugée suffisante par le promoteur. Le principal critère d'évaluation de l'étude est l'innocuité du larotrectinib (y compris la toxicité limitant la dose) et la détermination de la dose maximale tolérée. Les critères d'évaluation secondaires sont le TRO et la DR. L'essai compte 72 participants, et le recrutement est terminé.
- LOXO-TRK-15003 (SCOUT) : Âge d'un mois à 21 ans, tumeur solide ou tumeur du système nerveux central (SNC) localement avancée ou métastatique qui a récidivé, a progressé ou n'a pas répondu aux traitements offerts, indice de Karnofsky (pour les patients de 16 ans ou plus) ou de Lansky (pour les autres) de 50 au moins. L'étude ne pose aucune exigence quant à la fusion du gène NTRK, mais la mutation est présente chez la plupart des patients. Le larotrectinib est administré à une dose croissante (dose établie en fonction de l'âge et de la surface corporelle dans deux cohortes et en fonction de la surface corporelle dans trois autres cohortes) à la phase I d'augmentation de la dose. La dose initiale utilisée à la phase I d'expansion de la cohorte et à la phase II est de 100 mg deux fois par jour, établie d'après des essais menés auparavant chez des adultes. Le médicament est administré par la voie orale deux fois par jour durant des cycles de 28 jours. Le principal critère d'évaluation de la phase I d'augmentation de la dose est l'innocuité, y compris la toxicité limitant la dose. À la phase I d'expansion de la cohorte et à la phase II, le TRO (conformément à la version 1.1 des critères RECIST), la SSP, la SG, la douleur et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont évalués. Jusqu'à maintenant, 37 patients ont été admis à l'essai, et le recrutement se poursuit.
- LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) : Neuf cohortes d'adolescents et d'adultes ayant une tumeur solide caractérisée par la fusion du gène NTRK (CPNPC, cancer de la thyroïde, sarcome, cancer colorectal, cancer des glandes salivaires, cancer biliaire, tumeur primitive au SNC, tout autre type de tumeurs solides où la maladie est évaluable, mais pas mesurable, et les patients porteurs de la mutation de fusion du gène NTRK détectée par un laboratoire dont la certification ne peut être confirmée par le promoteur – toutes les analyses ont été effectuées à un laboratoire certifié conformément aux Clinical Laboratory Improvement Amendments ou l'équivalent). Les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG égal ou inférieur à 3 ou un indice de Karnofsky de 50 au moins s'il s'agissait d'une tumeur au SNC. Le larotrectinib est administré par la voie orale à raison de 100 mg deux fois par jour si la surface corporelle est égale ou supérieure à 1 m<sup>2</sup> ou à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour chez les enfants et adolescents dont la surface corporelle est inférieure à 1 m<sup>2</sup>, jusqu'à concurrence de 100 mg deux fois par jour durant des cycles de 28 jours. Le principal critère d'évaluation est le TRO déterminé par un comité d'examen radiologique indépendant conformément aux critères RECIST (version 1.1) ou RANO. Les critères d'évaluation secondaires sont le TRO, la DR, la SSP, la SG et l'innocuité, évalués par les investigateurs. La QVLS est mesurée à titre d'indicateur de résultat exploratoire. L'essai a admis 75 patients, et le recrutement se poursuit.

Dans les trois essais cliniques, le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou le retrait du patient.

L'analyse des données regroupées porte sur les adultes, les adolescents et les enfants admis aux trois études sur le larotrectinib qui répondent aux critères que voici : fusion du gène NTRK dépistée à un laboratoire local; tumeur primitive non au SNC avec au moins une lésion mesurable pouvant être évaluée en fonction de la version 1.1 des critères RECIST; avoir reçu au moins une dose de larotrectinib. La population soumise à l'analyse de l'efficacité compte 122 personnes atteintes d'un cancer caractérisé par la fusion du gène NTRK, tandis que la population soumise à l'analyse de l'innocuité en compte 70 de plus. L'âge des patients va de 1,2 mois à 80 ans pour un âge médian de 41 ans. La majorité des patients a un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, et 45 % des patients ont reçu au moins deux traitements anticancéreux systémiques. L'analyse englobe 15 types de tumeurs présentes chez un effectif dont la taille va de 28 (STM chez l'adulte) à 1 (cancer de l'appendice, néphrome mésoblastique congénital, cancer du pancréas, tumeur de siège primitif inconnu).

## Principaux résultats quant à l'efficacité : incapacité à interpréter les résultats sur la SSP et la SG

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité qu'examine le CEEP est le TRO, principal critère d'évaluation de l'analyse combinée. À l'échéance de la collecte des données du 30 juillet 2018, le TRO est de 81 % (IC à 95 % de 72 à 88) dans l'analyse combinée; 17 % des patients manifestent une réponse complète et 63 %, une réponse partielle. Le délai de réponse médian est de 1,8 mois. À cette date, 84 % des patients qui répondent au traitement (73 % de la population de patients) le poursuivent ou subissent une opération à visée curative. Les résultats sur le TRO varient dans les sous-groupes formés par type de tumeurs et selon la présence de la fusion du gène NTRK ou de protéines NTRK isoformes importantes. Toutefois, le taux est constant dans d'autres sous-groupes formés selon des caractéristiques pathologiques initiales (indice ECOG et état métastatique) et le nombre de traitements antérieurs. Le Comité convient que les résultats sur le TRO sont imposants. Bien que les résultats dans des sous-groupes très peu nombreux soient difficiles à interpréter, le TRO, généralement élevé, fluctue selon le type de tumeurs, plongeant à 0 % dans certaines tumeurs pour lesquelles le sous-groupe ne compte qu'un patient. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité revient sur la rétroaction de parties prenantes voulant que les données probantes doivent être évaluées en fonction de la présence de la fusion du gène NTRK (effet tumoral histagnostique), non pas en fonction du type de tumeurs. À cet égard, il convient que les analyses par sous-groupes formés selon le type de tumeurs sont de fait des analyses ultérieures exploratoires. De plus, il n'était pas prévu qu'elles servent à une inférence statistique (c.-à-d. pour tirer une conclusion sur l'efficacité de l'antineoplasique dans le traitement de types de tumeurs précis).

Les principaux critères d'évaluation secondaires dans l'analyse combinée sont la SSP et la SG. À l'échéance de la collecte des données du 30 juillet 2018, après un suivi médian de 19,6 mois, la SSP médiane est de 28,3 mois (IC à 95 % de 9,9 à [non estimable]). Le promoteur sait que cette estimation n'est « pas statistiquement stable en raison du petit nombre d'évènements liés à la progression de la maladie, comme l'illustre le vaste intervalle de confiance ». Les seuls résultats sur la SG disponibles proviennent d'une analyse antérieure effectuée le 19 février 2018 (ensemble de données primaires étendu; n = 73) alors que 86 % des patients sont toujours vivants et que 14 % sont décédés. Après un suivi médian de 14,8 mois, la SG médiane était toujours inconnue. Après 12 mois, la probabilité de survie a été estimée à 90 %. Le CEEP estime que les résultats sur la SG et la SSP sont difficiles à interpréter en raison des limites méthodologiques inhérentes au regroupement de populations de patients où la distribution de la survie n'est pas la même.

## Résultats rapportés par les patients : interprétation difficile de l'amélioration vu la nature exploratoire de l'analyse

La QVLS et l'utilité des états de santé sont des indicateurs de résultat exploratoires dans les essais NAVIGATE et SCOUT, mais ne sont pas mesurées dans l'essai LOXO-TRK 14001. Les données probantes sur la QVLS sont par ailleurs non comparatives, évaluées de manière ouverte et collectées chez 57 des 122 patients. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) s'entend d'une variation de 10 points ou plus du score EORTC QLQ-C30, de 4,5 points ou plus du score PedsQL-Core et de 10 points ou plus à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) EQ-5D-5L.

Des 40 adultes qui ont rempli le questionnaire EORTC QLQ-C30 à deux moments d'évaluation subséquents, 70 % bénéficient d'une amélioration de leur score de santé générale, dont 60 % chez qui l'amélioration correspond à la DMIC ou la dépasse. Du nombre des patients évaluables, 41 % voient l'amélioration de leur santé en général, selon le score EORTC QLQ-C30, persister durant au moins deux cycles consécutifs. Une amélioration du score de santé générale à ce questionnaire est rapportée pour tous les types de tumeurs. Pour ce qui est de l'instrument EQ-5D, on observe une amélioration du score à l'ÉVA chez 73 % des patients, dont 60 % obtiennent un score qui s'écarte de 10 points ou plus, la DMIC, de leur score initial. Des patients évaluables, 51 % voient l'amélioration de leur score de santé à l'ÉVA persister pendant deux cycles consécutifs au moins.

Des 17 enfants ou adolescents qui ont rempli le questionnaire PedsQL-Core à deux moments d'évaluation consécutifs, 88 % obtiennent un score total dénotant une amélioration, dont 76 % qui obtiennent un score qui s'écarte de 4,5 points au plus, la DMIC, de leur score initial. Du nombre des patients évaluables, 65 % font état d'une amélioration qui persiste durant au moins deux cycles consécutifs. Une amélioration du score total PedsQL est observée pour tous les types de tumeurs.

Après avoir examiné les données collectées sur la QVLS, le Comité souligne que les améliorations rapportées sont difficiles à interpréter en raison de la nature exploratoire de l'analyse. En outre, il est d'autant plus difficile d'interpréter une amélioration de la QVLS qu'il s'agit d'enfants et d'adolescents dont l'âge va de 2 à 17 ans.

## Limites : nombreuses limites dans l'interprétation des données probantes disponibles

Le CEEP examine les multiples limites du corpus de données probantes à l'appui de l'utilisation du larotrectinib dans le traitement de tumeurs caractérisées par une fusion du gène NTRK chez l'enfant ou l'adulte. Mentionnons d'abord l'absence de données probantes

historiques qui permettraient de déterminer l'incidence pronostique de la fusion du gène. Les fusions de ce gène sont rares et l'histoire naturelle de la maladie n'a pas encore été bien établie. Comme le confirment la recherche documentaire du PPEA et le promoteur, il n'y a pas de documentation démontrant l'impact de la fusion du gène NTRK sur l'évolution de l'état de santé des patients, quel que soit le type de tumeurs. De plus, il n'y a pas de données sur l'efficacité et l'innocuité comparatives dans le traitement de cancers pour lesquels des traitements de référence existent (p. ex. traitements ciblés ou immunothérapies). Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du promoteur voulant qu'il y ait maintenant des écrits qui abordent la question de la valeur pronostique de la fusion du gène NTRK. Toutes les études citées à une exception près ont été menées chez des souris ou des cultures cellulaires, et aucune des études n'offre de nouvelles données probantes sur le rôle de la fusion du gène NTRK dans le pronostic de la maladie.

Deuxièmement, il y a l'hétérogénéité des devis des essais cliniques d'où proviennent les données sur les patients dans l'analyse combinée. Notamment, la combinaison d'essais de diverses phases (un essai de phase I chez des adultes [LOXO-TRK 14001], un essai de phase I/II chez des enfants [SCOUT] et un essai de phase II de type panier chez des adolescents et des adultes [NAVIGATE]); les différents critères d'évaluation principaux (innocuité et tolérabilité du larotrectinib dans les études LOXO-TRK 14001 et SCOUT, et efficacité du larotrectinib en fonction du meilleur TRO dans l'essai NAVIGATE); les différentes exigences pour ce qui est de la mesure des résultats, le TRO étant déterminé par les investigateurs dans les essais LOXO-TRK 14001 et SCOUT, par un comité indépendant dans l'essai NAVIGATE; et les différents critères d'admissibilité, alors que la présence d'une fusion du gène NTRK étayée est obligatoire dans l'essai NAVIGATE, mais qu'elle n'est pas exigée dans les essais LOXO-TRK 14001 et SCOUT, qui prévoient la vérification de la présence de l'anomalie génétique au cours de leur déroulement. Le Comité estime qu'il est très difficile de regrouper les résultats de ces trois essais cliniques au vu de leur hétérogénéité.

Enfin, le regroupement de données sur divers types de tumeurs peut donner lieu à des résultats faux positifs à l'analyse, car l'effet du traitement n'est peut-être pas forcément le même pour toutes les tumeurs. De fait, l'analyse des données par sous-groupes des trois essais (analyse intégrée; n =122) indique que le TRO varie selon le type de tumeurs. Le bénéfice rapporté en matière de TRO passe de 100 % dans le cancer de la thyroïde, la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) et le néphrome mésoblastique congénital à 0 % dans les cancers de l'appendice, du pancréas et du sein, et le cholangiocarcinome. De plus, les méthodes d'analyse de la survie classiques, comme les courbes de Kaplan-Meier, sont fondées sur l'hypothèse voulant qu'une seule distribution de la survie puisse être utilisée pour estimer la survie de tous les patients de l'étude. C'est pourquoi il est très difficile d'interpréter des résultats qui regroupent des données sur la survie (la SSP et la SG) relatives à divers types de tumeurs.

Somme toute, le CEEP a une discussion approfondie au sujet de l'importance des résultats de l'analyse combinée pour tous les patients dont il est question dans cette analyse et pour la population de patients atteints d'un cancer avec fusion du gène NTRK. D'autres données probantes sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'innocuité du larotrectinib dans l'ensemble de la population visée et pour apporter des précisions à propos de la valeur prédictive et pronostique de la fusion du gène NTRK. Il s'ensuit que le Comité ne peut généraliser les résultats des essais à tous les patients atteints d'un cancer avec fusion du gène NTRK. Au cours de ses délibérations en vue de formuler sa recommandation initiale, il détermine que les patients dont la tumeur n'est pas porteuse d'autres mutations de résistance connues et pour laquelle la fusion du gène NTRK est très fréquente, qui sont aux prises avec des métastases ou chez qui la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité grave, et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes, sont ceux à qui l'antineoplasique pourrait procurer un bénéfice clinique. Il a également convenu du caractère prometteur des résultats dans les autres types de tumeurs qui font l'objet de l'analyse combinée. Toutefois, il ne peut passer outre les limites des essais, qui rendent difficile l'interprétation des résultats, ni l'incertitude quant à savoir si la fusion du gène NTRK est une mutation oncogène activatrice. Il ne peut donc conclure à un bénéfice clinique net de l'antineoplasique dans le traitement de tous les types de tumeurs porteuses d'une fusion du gène NTRK.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction de parties prenantes voulant que la population admissible au remboursement corresponde à celle dont il est question dans l'autorisation de commercialisation de Santé Canada et que les données probantes soient évaluées en fonction de la présence de la fusion du gène NTRK (effet tumoral histogénétique) plutôt qu'en fonction du type de tumeurs. À cet égard, le CEEP convient que les analyses par sous-groupes formés selon le type de tumeurs sont de fait des analyses ultérieures exploratoires. De plus, il n'était pas prévu qu'elles servent à une inférence statistique (c.-à-d. pour tirer une conclusion sur l'efficacité de l'antineoplasique dans le traitement de types de tumeurs précis). Le Comité réévalue donc les données probantes dans une perspective globale afin de déterminer si le larotrectinib devrait être remboursé dans le traitement des tumeurs solides caractérisées par une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant. Il rappelle qu'il n'y a pas à ce jour de données probantes concluantes, dans la documentation ou transmises par le promoteur, qui corroborent ou réfutent l'effet tumoral histogénétique ou pronostique de la fusion du gène NTRK. Par conséquent, il n'accepte pas la justification offerte par les parties prenantes et le GOC selon laquelle le haut TRO observé dans ces premières études est suffisant pour démontrer l'effet tumoral histogénétique et motiver une décision de remboursement de l'antineoplasique dans le traitement de toute tumeur solide porteuse d'une fusion du gène NTRK. De multiples études observent que d'autres mutations activatrices agissent différemment sur la biologie de différentes tumeurs; donc, d'autres données probantes sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la fusion du

gène NTRK. Au terme d'une discussion animée où des opinions très tranchées sont exprimées, le Comité convient à la majorité que les données probantes issues de l'analyse combinée sont trop incertaines pour conclure au bénéfice clinique net du larotrectinib dans le traitement de toutes les tumeurs solides avancées localement ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant.

### Innocuité : faible incidence d'effets toxiques, médicament bien toléré

Pour ce qui est du profil de toxicité du larotrectinib, la majorité des événements indésirables (EI) rapportés par les 207 patients que concerne l'analyse de l'innocuité sont de grade 1 ou 2. Des EI de grade 3 ou 4 liés au traitement surviennent chez moins de 5 % des patients. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'anémie, l'élévation des enzymes hépatiques (sérum glutamopyruvique transaminase, SGPT, et sérum glutamo-oxaloacétique transaminase, SGOT) et la nausée. Dans l'analyse intégrée, une réduction de dose pour cause d'EI a été nécessaire chez [REDACTED] des [REDACTED] patients ([REDACTED]) et, chez ces patients, la régression tumorale s'est maintenue. *(Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2019, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)* [REDACTED] patients ont cessé le traitement par le larotrectinib [REDACTED]. *(Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2019, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)* La faible incidence d'EI démontre que le larotrectinib est bien toléré.

### Besoin et fardeau de la maladie : incertitude quant au fardeau de la maladie et au besoin en traitements ciblant la fusion du gène NTRK

La fusion du gène NTRK s'observe à une fréquence variable dans diverses tumeurs solides chez l'enfant et l'adulte. La fréquence exacte selon le type de tumeurs n'est pas encore connue avec certitude, l'incidence estimée allant de 0,1 à 1 % dans des cancers courants comme le CPNPC à 100 % dans des cancers plus rares comme le carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes mammaires sécrétoires. En général, la fusion du gène NTRK est seule, sans autres mutations activatrices, quoique des études de petite taille fassent état de la coexistence de l'altération du gène PD-L1, de l'amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) et du récepteur membranaire MET et d'autres anomalies chez quelques patients. Il n'y a pas de documentation évaluant la pertinence pronostique de la fusion du gène NTRK dans le cancer ni de données probantes historiques illustrant l'évolution de l'état de santé des patients porteurs de cette mutation. Lors des délibérations en vue de la formulation de sa recommandation initiale, le Comité convient que, jusqu'à ce que des données probantes robustes soient disponibles, le larotrectinib devrait être remboursé dans le traitement de tumeurs précises sur la foi de considérations clinique-s axées sur le besoin en options de traitement, et que, lorsque les tumeurs sont dénuées de toute autre mutation de résistance et qu'il s'agit d'un cancer où la fréquence de la fusion du gène NTRK est élevée, que les tumeurs se propagent (cancer métastatique) ou que la résection chirurgicale risque d'entraîner une grave morbidité et qu'il n'y a pas d'options thérapeutiques satisfaisantes, le fardeau de la maladie et la nécessité de nouveaux traitements efficaces qui ciblent une mutation connue (la fusion du gène NTRK en l'occurrence) sont plus évidents. Après avoir soupesé ces facteurs et en l'absence de données probantes corroborant ou réfutant l'effet pronostique ou tumoral histogénétique de la fusion du gène NTRK, le Comité conclut au besoin de nouveaux traitements efficaces pour ces groupes de patients.

### Commentaires de cliniciens inscrits : ordre et pertinence du larotrectinib dépendants du type de tumeurs; plus de données probantes nécessaires pour certains types de tumeurs; dépistage génétique, considération importante

Le PPEA a reçu des commentaires d'un clinicien et quatre exposés collectifs provenant en tout de 26 oncologues et de 1 pharmacien, soit 11 cliniciens de CCC, 5 cliniciens du POGO, 7 cliniciens de LCC et 3 cliniciens et 1 pharmacien d'ACO.

Les cliniciens font remarquer que divers médicaments sont utilisés actuellement dans le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène NTRK, notamment des antinéoplasiques cytotoxiques classiques dans certains cancers pédiatriques, et la chimiothérapie et l'immunothérapie dans le cancer du poumon. Certains de ces traitements, dont les immunothérapies, occasionnent moins d'effets secondaires et sont associés à une meilleure qualité de vie (QV) que la chimiothérapie cytotoxique. Les cliniciens estiment peu probable la tenue de vastes essais comparatifs randomisés auprès de patients porteurs d'une fusion du gène NTRK. De l'avis des cliniciens d'ACO, une étude de phase I auprès d'une femme atteinte d'un cancer du sein n'est pas suffisante pour justifier l'utilisation du larotrectinib dans le traitement du cancer du sein. Ces cliniciens s'entendent pour dire qu'il n'y a aucun besoin à combler par le larotrectinib dans le traitement de ce cancer.

Même si les données disponibles sont limitées, les cliniciens estiment que, dans le traitement du cancer colorectal, du cancer du pancréas ou du cholangiocarcinome, le larotrectinib est plus avantageux que les options de référence actuelles en raison de sa voie d'administration et de l'absence de la toxicité courante de la chimiothérapie. Pour ce qui est d'autres cancers comme la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou le carcinome hépatocellulaire, le larotrectinib serait une option qui viendrait s'ajouter aux médicaments utilisés habituellement (sunitinib, imatinib et régorafénib pour la TSGI, et sorafénib et régorafénib pour le carcinome hépatocellulaire). Les cliniciens de LCC et de POGO et le clinicien qui a transmis des observations en son nom soulignent l'avantage du larotrectinib sur le plan du profil d'innocuité. La tolérabilité et la durée de la maîtrise de la maladie sont remarquables dans tous les cas, en fait mieux que ce qu'offrent la chimiothérapie cytotoxique et l'immunothérapie, qui peut causer de lourds EI d'origine immunitaire.

En général, les cliniciens sont d'avis que les patients atteints d'un cancer où la fusion du gène NTRK est fréquente et pour lequel le traitement de choix en première intention, la résection chirurgicale, risque d'entraîner une morbidité importante (fibrosarcome infantile, néphrome mésoblastique congénital, cancer du sein sécrétoire et carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes mammaires sécrétoires) devraient être des candidats au traitement par le larotrectinib si le traitement cytotoxique de faible intensité/faible toxicité (comme la vincristine et la dactinomycine) ne parvient pas à maîtriser la maladie et à préparer le terrain pour la résection. De plus, le larotrectinib devrait avoir préséance sur les antinéoplasiques cytotoxiques classiques qui engendrent des effets délétères tardifs, comme les anthracyclines et les alkylants. En ce qui concerne les cancers où la fusion du gène NTRK est peu fréquente, la décision d'opter pour le larotrectinib est fonction du pronostic. Lorsque le pronostic est mauvais (gliomes bien différenciés, sarcome métastatique, carcinome papillaire thyroïdien métastatique), le larotrectinib devrait être pris en considération en traitement de première intention. Lorsque le pronostic est bon, le larotrectinib devrait être une option de deuxième intention à moins que des données probantes démontrent son équivalence ou sa supériorité par rapport aux traitements offerts actuellement en première intention.

Les cliniciens qui ont fait parvenir des commentaires ne sont pas tous du même avis pour ce qui est de la place du larotrectinib dans l'arsenal thérapeutique actuel. En général, ils préfèrent l'utiliser en première intention chez les enfants. Dans les tumeurs gastro-intestinales solides (cancer colorectal ou pancréatique, carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome), ils ont une préférence pour le larotrectinib en première intention et par après.

Les cliniciens sont unanimes quant à la présence de la fusion du gène NTRK dans la tumeur solide comme critère d'admissibilité au traitement par le larotrectinib. Le dépistage de cette anomalie génétique n'est pas fait couramment ni financé à l'heure actuelle, mais il sera vraisemblablement de plus en plus offert dans les cinq prochaines années en raison du nombre croissant de traitements ciblés et de la baisse du coût du séquençage à haut débit. Divers tests de détection de la fusion du gène NTRK sont mentionnés. Il est probable que le gène NTRK sera ajouté au panel de gènes analysés actuellement (p. ex. cancer colorectal, cancer du poumon). En principe, le dépistage de l'anomalie génétique devrait se faire à l'étape du diagnostic du cancer ou au moment du dépistage d'autres mutations. Toutefois, il n'y a pas de consensus à ce sujet chez les cliniciens qui ont transmis des commentaires.

Lors des délibérations en vue de la formulation de sa recommandation initiale, le CEEP convient que la population admissible au remboursement serait limitée aux adultes et aux enfants atteints d'une tumeur des glandes salivaires ou d'un STM, et aux enfants atteints d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un fibrosarcome infantile. À ce moment-là, les cliniciens inscrits sont d'accord avec cette décision. Le Comité encourage la production d'autres données probantes pour mieux comprendre l'efficacité et l'innocuité du larotrectinib dans une plus vaste population de patients. Au réexamen de sa recommandation initiale, après avoir pris en compte la rétroaction de toutes les parties prenantes, y compris celle des cliniciens inscrits, il convient que la décision de remboursement ne peut se prendre en fonction du type de tumeurs. Il réévalue donc les données probantes disponibles dans une perspective globale pour conclure qu'elles ne peuvent pas soutenir une recommandation de remboursement du larotrectinib dans le traitement de toute tumeur solide caractérisée par la fusion du gène NTRK.

Pour ce qui est de la rétroaction au sujet du besoin de nouveaux traitements ciblant la fusion du gène NTRK, le Comité rappelle qu'il n'y a pas d'information corroborant ou réfutant l'effet tumoral histagnostique de cette anomalie génétique ni de données probantes historiques ou du monde réel sur les résultats obtenus avec les traitements actuels, ce qui lui rend difficile la tâche de déterminer s'il y a un besoin en matière d'options thérapeutiques ciblées. De multiples études observent que d'autres mutations activatrices agissent différemment sur la biologie de différentes tumeurs; donc, d'autres données probantes sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la fusion du gène NTRK.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'une tumeur solide porteuse de la fusion du gène du NTRK : maîtrise des symptômes et de la maladie, amélioration de la QV, facilité d'administration

Le CEEP se penche sur la rétroaction commune de sept groupes de défense des patients, composée en majeure partie de renseignements collectés par des établissements américains ou provenant de patients américains traités par le larotrectinib. Les patients souhaitent un traitement qui améliore la maîtrise des symptômes et de la maladie, améliore la qualité de vie et est facile à prendre. L'expérience de la maladie et des traitements varie d'un patient à un autre. Les principaux symptômes mentionnés vont de l'absence de symptômes à la présence de symptômes qui entravent de manière importante les activités de la vie quotidienne. Les symptômes les plus difficiles à tolérer sont la fatigue, la douleur, l'incontinence, l'essoufflement, les céphalées, les étourdissements et l'enflure. Les patients indiquent que le larotrectinib est un médicament ciblé qui atténue les symptômes du cancer et améliore la maîtrise de la maladie, dont les effets toxiques sont maîtrisables, qui est facile à administrer et qui permet de conserver une grande qualité de vie.

Pour certains patients, surtout ceux atteints d'un cancer du poumon, le pronostic s'apparente à une sentence de mort. Les patients atteints d'un sarcome, enfants ou jeunes adultes, sont aux prises avec une maladie invasive et d'évolution rapide. Dans ces cas, la chirurgie peut entraîner la perte de membres et nécessiter une longue réadaptation.

Les patients fournissant des commentaires ont été traités par la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, des immunothérapies ou des traitements ciblés. Ils ont épuisé toutes les options. Ceux atteints d'un STM ont du mal à trouver des traitements efficaces. La chimiothérapie pour traiter un cancer du poumon ou un sarcome occasionne de nombreux effets secondaires bien connus, légers ou débilissants, dont la nausée, les vomissements et la fatigue extrême. En outre, la chimiothérapie suppose de multiples visites à l'hôpital, le traitement des effets toxiques et l'apparition tardive d'effets indésirables. Les patients mentionnent que les immunothérapies ont moins d'effets secondaires (ou des effets secondaires mieux maîtrisés) et offrent une meilleure QV que la chimiothérapie. Enfin, l'arrivée de traitements ciblés a créé un nouveau paradigme pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Des patients se sont endettés pour obtenir ces traitements, qui ont coûté à certains leur maison, leur mariage et leur carrière, avec dépression et détérioration de la QV à la clé.

Les aidants indiquent que la maladie et le traitement limitent leur QV et celle des patients. Le mauvais pronostic et les préjugés au sujet du cancer du poumon suscitent l'inquiétude, l'anxiété et la dépression et poussent à l'isolement. Par ailleurs, chez les jeunes patients atteints d'un sarcome, les opérations et la réadaptation ont de lourdes conséquences sur le mariage et les perspectives de carrière.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la QV, de la survie et de la maîtrise des symptômes, et facilité d'administration

Les patients s'attendent à ce qu'un nouveau traitement améliore la QV tout en maîtrisant la maladie. Les patients atteints d'un cancer du poumon souhaiteraient une survie plus longue, l'atténuation des symptômes et une forme de traitement plus facile, tandis que les patients atteints d'un sarcome, chez qui la maladie est souvent d'évolution rapide sans traitement efficace à long terme, souhaitent une diminution de la douleur, une augmentation de la mobilité et de la facilité à respirer.

Les 14 patients (1 enfant et 13 adultes) qui ont été traités par le larotrectinib sont unanimes à dire que l'antinéoplasique suscite une réponse tumorale d'importance clinique (disparition complète, importante ou dans une grande mesure), corroborée par l'imagerie. Les patients atteints d'un sarcome (SCFC) sont traités depuis plusieurs années et leur maladie n'a pas régressé ou les tumeurs n'ont pas réapparu. Les patients mentionnent tous que l'amélioration s'est fait sentir rapidement — certains symptômes disparaissant quelques jours après le début du traitement —, que le médicament a contribué au maintien d'une très bonne qualité de vie (QV) et que les symptômes de la maladie se sont atténués pour la peine ou ont été plus facilement maîtrisables qu'avec d'autres traitements. Les effets secondaires subis par les patients pendant le traitement par le larotrectinib sont l'élévation des taux de SGPT et de SGOT, l'acouphène, l'enflure des chevilles, des symptômes apparentés à un sevrage, la surstimulation, la fatigue, la sensibilité à la lumière et des symptômes d'allure grippale. Tous les effets secondaires ont été légers et tolérables. En l'absence de données probantes cliniques robustes pour guider ses délibérations, le Comité salue le travail collaboratif des groupes de patients, notamment les entrevues poussées, qui lui a permis de mieux comprendre l'impact du traitement, le rapide début de l'effet clinique, la nature des effets secondaires et ce qui distingue le larotrectinib des autres traitements.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité reposant sur six modèles particuliers à un type de tumeurs et un modèle regroupant tous les patients

Le GOE a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité soumises portant sur le larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez des adultes ou des enfants.

Le scénario de référence présenté par le promoteur comprend sept analyses distinctes. Un modèle est fondé sur l'analyse combinée comparant le larotrectinib à la chimiothérapie standard, ci-après désignée traitement symptomatique optimal (TSO), dans le traitement des 14 types de tumeurs couverts par l'analyse; trois essais cliniques sont les sources de données sur les résultats en matière d'efficacité et d'innocuité. Les six autres analyses évaluent chacune le larotrectinib dans le traitement d'un type de tumeurs en particulier : le cancer colorectal (CCR; comparateurs : trifluridine et tipiracil, TSO), le CPNPC (comparateurs : pembrolizumab avec un dérivé du platine, nivolumab, TSO), le mélanome (comparateur : TSO), le cancer de la thyroïde (comparateurs : lenvatinib, TSO), le STM chez l'adulte (comparateur : TSO) et le STM chez l'enfant (comparateur : TSO).

Le promoteur n'a pu accéder à la demande du GOE, qui souhaitait obtenir un modèle pour les tumeurs des glandes salivaires, le cancer le plus représenté dans les essais cliniques (n = 13). Le promoteur estime qu'il n'y a pas suffisamment d'information sur l'histoire naturelle de ces tumeurs, de données de référence sur d'autres intrants pertinents et d'information sur le choix des comparateurs pertinents pour construire un modèle axé sur ce type de tumeurs. Le promoteur ajoute que, pour tous les autres cancers, la modélisation produit une fourchette de résultats cout/efficacité cohérents et qu'au vu des limites des données, tout modèle additionnel apporterait peu de valeur ajoutée.

### Fondement du modèle économique : principaux couts sous-estimés, données probantes limitées pour étayer les courbes de survie dans le groupe de l'intervention à l'étude

Les principaux couts pris en compte sont les couts d'acquisition des médicaments, des tests de diagnostic, des soins de santé outre le traitement (surveillance et suivi actif des états « sans progression et réponse au traitement », « sans progression, mais non-réponse au traitement/maladie stable » et « progression de la maladie », et soins palliatifs de fin de vie) et des EI. Le CEEP souligne que le cout des soins de santé outre le traitement, le cout des tests et probablement le cout des EI sont sous-estimés dans les modèles soumis.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en considération dans les analyses sont la SG, la SSP, les valeurs d'utilité et les valeurs de désutilité rattachées aux EI. Les données probantes au sujet de l'efficacité et de l'innocuité du larotrectinib proviennent d'une analyse intégrée de trois études (LOXO-TRK-14001; LOXO-TRK-15002, ou NAVIGATE; et LOXO-TRK-15003, ou SCOUT). Les données de Kaplan-Meier sur la SSP et la SG sont établies d'après les courbes de survie dans le sous-groupe de chaque type de tumeurs. L'analyse probabiliste couvrant 15 cycles (données des essais cliniques) ne rend pas compte de l'incertitude des courbes de survie avec le larotrectinib en fonction du type de tumeurs; ainsi, dans certains cas, la SSP et la SG sont établies avec certitude à 100 % en dépit de l'échantillon très peu nombreux et du bref suivi. Dans ses propres analyses, le GOE a modifié ce paramètre. Les données sur l'efficacité et l'innocuité des comparateurs, le cas échéant, proviennent d'études représentatives choisies par le promoteur pour caractériser la gamme des résultats possibles avec ces comparateurs. Les patients soumis aux traitements comparateurs ne sont pas sélectionnés en fonction de la présence d'une fusion du gène NTRK. Aucune comparaison de traitements indirecte quantitative en bonne et due forme n'est effectuée.

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

Chez l'adulte, à la posologie recommandée de 100 mg deux fois par jour, le larotrectinib coute 641,67 \$ par jour pour deux capsules de 100 mg ou 855,56 \$ par jour pour huit capsules de 25 mg. Chez l'enfant, à la posologie recommandée de 100 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à concurrence de 100 mg deux fois par jour (200 mg par jour), le larotrectinib coute un maximum de 855,56 \$ par jour pour la solution buvable. Chez l'adulte comme chez l'enfant, le larotrectinib peut couter de 17 966,76 \$ à 23 955,57 \$ par cycle de 28 jours selon la préparation utilisée.

L'évaluation économique soumise compare le larotrectinib aux médicaments ci-dessous. Les couts sont présentés par cycle de 28 jours.

- CCR : trifluridine/tipiracil (6 219,96 \$), TSO (5-fluorouracil-oxaliplatine-leucovorin; 4 693 \$).
- CPNPC : pembrolizumab et un dérivé du platine (11 733 \$), nivolumab (8 213 \$), TSO (docétaxel-pémétréxed-topotécane; 4 065 \$).
- Mélanome : TSO (dacarbazine-témzolomide-carboplatine-paclitaxel; 2 721 \$).

- Cancer de la thyroïde : lenvatinib (6 184 \$), TSO (doxorubicine-cisplatine; 800 \$).
- STM chez l'adulte : TSO (doxorubicine et ifosfamide; 1 039 \$).
- STM chez l'enfant : TSO (vincristine-dactinomycine-cyclophosphamide; 95 \$).
- TSGI : TSO (imatinib-sunitinib; 4 465 \$).
- Autre sarcome : TSO (doxorubicine; 933 \$).
- Carcinome salivaire sécrétoire, analogue des carcinomes mammaires sécrétoires : TSO (doxorubicine-5-fluorouracil-cisplatine-vinorelbine-oxaliplatine-carboplatine-paclitaxel-docétaxel-méthotrexate-ifosfamide-gemcitabine; 1 342 \$).
- Cholangiocarcinome : TSO (gemcitabine-cisplatine-5-fluorouracil; 344 \$).
- Cancer du sein : TSO (capécitabine-épirubicine-doxorubicine-fulvestrant; 1 589 \$).
- Cancer de l'appendice : TSO (capécitabine-5-fluorouracil-irinotécan-raltitrexed-oxaliplatine-leucovorin-acide folinique; 3 225 \$).
- Cancer du pancréas : TSO (5-fluorouracil-gemcitabine; 181 \$).

### Estimation de l'effet clinique : incertitude considérable des estimations de survie et du cout des intrants

Au sujet du rapport cout/efficacité du larotrectinib par rapport aux médicaments offerts, le Comité fait remarquer, lors des délibérations en vue de la formulation de sa recommandation initiale, que des sept modèles évaluant le rapport cout/efficacité du larotrectinib, celui incorporant les résultats de l'analyse combinée enfreint des hypothèses de modélisation et de statistique, et c'est pourquoi le GOE rejette cette analyse. Ces infractions aux règles de modélisation sont les suivantes : 1) les courbes de survie « regroupées » font fi de l'hypothèse de Markov sur l'homogénéité de la population, car la composition de la population de patients regroupés dans les courbes de SSP et de SG change avec le temps (les patients atteints d'une tumeur au pronostic mauvais quitteront la population « à risque » avant les autres en raison de la vitesse de progression de la maladie ou de leur décès); 2) cette hypothèse est également contournée pour ce qui est des couts et des utilités dans le modèle, car le promoteur postule des couts et des valeurs d'utilité constants dans chaque état de santé même si la composition de la population change considérablement au fil du temps; 3) un RCUd « moyen » pour de multiples indications et populations de patients, et différents comparateurs, alors que l'effet du traitement peut varier d'une situation à une autre, est difficile à interpréter. Par conséquent, le CEEP, à l'instar du GOE, convient alors de fonder sa décision au sujet du rapport cout/efficacité sur les seuls résultats des modèles adaptés à un type de tumeurs précis. À ce moment, il fait remarquer que les données probantes étayant ces modèles (n = 4 dans certains cas) sont la source d'une incertitude considérable dans les estimations soumises et celles établies par le GOE. De plus, les modèles adaptés à un type de tumeurs en particulier ne couvrent pas toutes les populations de patients visées par la recommandation de remboursement. Le Comité tient également compte de l'argumentaire du promoteur voulant que la fourchette des résultats cout/efficacité soit cohérente d'un modèle à un autre des sept modèles et qu'au vu des limites des données, tout modèle additionnel adapté à un type de tumeurs apporterait peu de valeur ajoutée. Devant la possibilité limitée d'interpréter les résultats sur la SG et la SSP de l'analyse combinée et l'absence de données probantes corroborant la validité du TRO comme indicateur de substitution de la SSP ou de la SG, la question de savoir si le larotrectinib confère un bénéfice de survie aux patients dont les tumeurs solides sont porteuses d'une fusion du gène NTRK demeure alors incertaine, de même que l'ampleur du bénéfice de survie modélisé dans chaque type de tumeur comme l'illustre l'intervalle de confiance à 95 % (incorporé par le GOE) de la courbe de survie de chaque type de tumeurs. Toujours durant cette réunion initiale, le Comité mentionne également que les couts de l'analyse génétique et de l'acquisition du médicament auraient un grand impact sur le RCUd. L'impact du cout du dépistage génétique est d'autant plus grand que la fréquence de la fusion du gène NTRK est faible ou que le cout du traitement comparateur est bas. Même en l'absence de modèles adaptés aux tumeurs d'une partie de la population visée par la recommandation initiale (tumeurs des glandes salivaires, sarcome, et fibrosarcome infantile ou néphrome mésoblastique congénital chez l'enfant) et en tenant compte des facteurs qui ont la plus grande influence sur le RCUd, le CEEP détermine alors que le larotrectinib, au prix indiqué, n'est pas rentable dans le traitement des tumeurs des glandes salivaires chez les adultes et les enfants, d'un STM chez les adultes et les enfants, du fibrosarcome infantile et du néphrome mésoblastique congénital chez les enfants selon les analyses du GOE.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction des parties prenantes au sujet de l'effet clinique du larotrectinib, ce qui ensuite influence sa décision quant au rapport cout/efficacité de l'antinéoplasique. Il se range à l'avis des parties prenantes pour dire que les données probantes disponibles ne permettent pas d'évaluer le médicament dans des sous-groupes, que l'évaluation doit être fondée sur la présence de la fusion du gène NTRK (effet tumoral histoagnostique). Au terme de ces nouvelles délibérations, le Comité convient à la majorité que les données probantes issues de l'analyse combinée ne sont pas suffisantes pour conclure au bénéfice clinique net du larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides avancées localement ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'adulte ou l'enfant. Pour ce qui est du rapport cout/efficacité du larotrectinib dans l'entière population de patients couverte par l'analyse combinée, il rappelle que, comme le modèle reposant sur l'analyse combinée enfreint des hypothèses de modélisation et de statistique, le GOE a rejeté cette analyse. Le Comité, à l'instar du GOE, estime difficile d'interpréter un RCUd obtenu par de telles techniques de modélisation. Tout bien pesé, il ne peut tirer de conclusion sur le rapport cout/efficacité du larotrectinib comparativement aux médicaments offerts dans cette indication sur la foi des résultats de l'analyse combinée.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire probablement important en raison de la mise en œuvre du dépistage génétique

Quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du larotrectinib, le coût additionnel du dépistage génétique, la durée du traitement par le larotrectinib, la fréquence du dépistage et la fréquence de la fusion du gène NTRK sont les facteurs qui ont la plus grande incidence budgétaire. D'après les analyses du GOE, l'impact budgétaire est moins grand dans le cas de tumeurs où l'incidence de la fusion du gène NTRK est faible, et il tient plus au dépistage génétique qu'au traitement. Pour ce qui est des tumeurs où la fusion du gène NTRK est plus courante, l'impact budgétaire est plus grand et il est attribuable en majeure partie au coût du traitement, plutôt qu'au dépistage de l'anomalie génétique. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du promoteur au sujet du nombre estimé de patients qui auront à se prêter au dépistage et du coût de ce dépistage. À ce propos, le GOE précise que le nombre exact de patients et le mode de mise en place du dépistage de la fusion du gène NTRK sont encore incertains. Pour les besoins de son analyse, le nombre de patients a été déterminé d'après l'opinion de cliniciens et le dépistage de la mutation a été prévu selon diverses méthodes (p. ex., immunohistochimie seulement). De plus, le coût du dépistage variera probablement selon la province ou le territoire et pourrait baisser avec le temps. Cependant, les estimations fournies par le GOE ont été établies en fonction des coûts actuels.

## Au sujet de la recommandation

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

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

#### Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> 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 :

- Les D<sup>rs</sup> Henry Conter, Avram Denburg, Christian Kollmannsberger et Dominika Wranik, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Valerie McDonald et le D<sup>r</sup> Winson Cheung, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

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

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Michael Crump, 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 finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau et Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Valerie McDonald et le D<sup>r</sup> Winson Cheung, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

### 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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du larotrectinib (Vitrakvi) dans le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène NTRK, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, 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. Bayer, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et le rapport d'orientation clinique accessible au public.

## 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).