

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet de l'entrectinib (Rozlytrek)
dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules
ROS1-positif**

Médicament	entrectinib (Rozlytrek)
Critère de remboursement demandé	En monothérapie dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation du gène <i>ROS1</i> .
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 5 mai 2020
Date de présentation de la demande	Le 8 janvier 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 8 janvier 2021
Parution de la recommandation finale	Le 27 janvier 2021

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

Recommandation finale du CEEP

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

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	L'entrectinib coûte 95,33 \$ la gélule de 200 mg et 48,67 \$ la gélule de 100 mg. À la posologie recommandée, soit 600 mg par voie orale une fois par jour, le médicament coûte 8 008 \$ par cycle de 28 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'entrectinib dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation du gène <i>ROS1</i> (dit ROS1-positif), sous réserve des conditions ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le rapport cout/efficacité doit être amené à un degré acceptable; • le cout du traitement par l'entrectinib pour le régime d'assurance médicaments public ne devrait pas dépasser celui de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) le moins cher actuellement remboursé dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif jamais encore traité. <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement par l'entrectinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'entrectinib pourrait procurer un bénéfice clinique net tenant aux taux de réponse objective (TRO) d'importance clinique, à la réponse intracrânienne observée chez les patients ayant des métastases au système nerveux central (SNC) au début de l'étude, à la durée de réponse, à la survie sans progression (SSP) et au profil de toxicité maîtrisable. Toutefois, puisque les essais cliniques disponibles ne sont ni comparatifs, ni randomisés, il demeure une incertitude considérable en ce qui a trait à l'ampleur du bénéfice clinique de l'entrectinib. De plus, le CEEP ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité et l'innocuité relatives de l'entrectinib par rapport au crizotinib, une autre option de traitement pertinente.</p> <p>Le CEEP conclut en outre que l'entrectinib répond aux valeurs des patients en ce qu'il retarde la progression de la maladie, atténue les symptômes, s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables et constitue une option de traitement supplémentaire pratique administrée par voie orale.</p> <p>Au prix indiqué, il est peu probable que l'entrectinib soit rentable par rapport à la chimiothérapie usuelle ou au crizotinib. Étant donné l'absence de données comparatives directes et l'incertitude associée aux estimations de l'efficacité clinique tirées de la comparaison indirecte du promoteur, il n'y a pas assez de preuves pour justifier un surcout de l'entrectinib par rapport à l'ITK le moins cher remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif. Le CEEP conclut également que l'impact budgétaire de l'adoption de l'entrectinib au prix indiqué dépendrait de la taille réelle de la population, de la durée relative des traitements et de la part de marché qu'occuperait ce médicament.</p>
--	---

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire**

Comme le CEEP constate que l'entrectinib pourrait procurer 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 son rapport cout/efficacité. Une réduction considérable du prix de l'entrectinib serait nécessaire afin d'en amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable et de diminuer l'impact budgétaire prévu.

Test diagnostique compagnon (analyse de ROS1)

La détection de mutations dans le gène *ROS1* est nécessaire avant l'amorce du traitement par l'entrectinib. L'idéal serait que les résultats de l'analyse de ROS1 soient connus au moment du diagnostic, dans une optique de prise en charge des patients ainsi que de gestion de l'impact budgétaire du remboursement du médicament.

N. B. : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant 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 :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Au Canada, on estime qu'il y a eu en 2019 eu 29 300 diagnostics de cancer du poumon et 21 000 décès attribuables à cette maladie. Le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancer du poumon. Les mutations dans le gène *ROS1* sont présentes dans 1 % à 2 % des cas de CPNPC et sont plus courantes chez les patients jeunes, de sexe féminin, et non fumeurs. Il y a environ 200 nouveaux cas de CPNPC *ROS1*-positif par année. Lorsque la maladie est détectée rapidement, une intervention chirurgicale curative est possible. Le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (p. ex. cisplatine et pemetrexed) est le traitement de première intention de référence du CPNPC avancé; or, la survie globale (SG) médiane ne dépasse pas un an, et les taux de réponse sont de 15 % à 30 %. En 2019, le CEEP a formulé une recommandation de remboursement sous réserve de conditions visant le crizotinib en monothérapie comme traitement de première intention du CPNPC avancé *ROS1*-positif; cependant, ce médicament n'est actuellement pas remboursé par toutes les autorités sanitaires dans cette indication. C'est pourquoi, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) de l'ACMTS, des cliniciens inscrits et du groupe de défense des intérêts des patients, le CEEP juge qu'il existe un besoin de traitements plus efficaces et plus tolérables chez cette population de patients.

Le CEEP se penche sur les résultats d'une analyse intégrée portant sur un sous-groupe agrégé de patients atteints de CPNPC métastatique *ROS1*-positif tirés de trois essais non comparatifs, soit ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2. Les deux premiers essais sont des essais à doses croissantes de phase I, multicentriques, à un seul groupe, menés en mode ouvert. Le troisième est un essai panier de phase II, multicentrique, à un seul groupe, mené en mode ouvert. La demande de remboursement porte sur le traitement de première intention du CPNPC avancé *ROS1*-positif, ce qui correspond au sous-groupe agrégé de patients. L'analyse intégrée comprend un sous-groupe de patients atteints de CNPC *ROS1*-positif n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de *ROS1* (p. ex. le crizotinib). Les données probantes de l'analyse font état de TRO, de taux de réponse intracrânienne chez les patients ayant une atteinte au SNC au départ, d'une durée de réponse et d'une SSP d'importance clinique. L'analyse intégrée laisse supposer des TRO d'importance clinique et impressionnants, qui semblent beaucoup plus élevés que ceux auxquels on s'attendrait d'après des groupes témoins historiques traités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Cependant, la SG est impossible à estimer dans cette analyse. Le CEEP tient en outre compte de la constatation du GOC et des observations des cliniciens inscrits, qui font remarquer que l'entrectinib a une pénétration dans le SNC d'importance clinique et que le crizotinib a une mauvaise pénétration.

Au sujet de l'innocuité de l'entrectinib, le Comité, à l'instar du GOC, estime que le profil de toxicité de l'entrectinib semble maîtrisable et concorde avec celui d'autres traitements ciblés contre le CPNPC localement avancé ou métastatique. Les données sur l'ensemble de la population soumise à l'analyse d'innocuité (sans égard au type de tumeur ou à la présence d'un réarrangement génétique) et sur la population atteinte de CPNPC *ROS1*-positif soumise à l'analyse d'innocuité sont en général semblables. Les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 les plus courants dans l'ensemble de la population sont l'anémie, le gain de poids, la dyspnée et la fatigue ou l'asthénie. Une forte proportion des EI seraient associés au médicament, la majorité de grade 1 ou 2. Les EI associés au médicament de grade 1 ou 2 les plus souvent signalés dans les deux populations soumises à l'analyse d'innocuité sont la dysgueusie, les étourdissements, la constipation et la diarrhée. Certains patients font état de troubles touchant le système nerveux ou de troubles mentaux, qui pourraient être des effets secondaires de la pénétration de l'entrectinib dans le SNC. Cependant, le Comité estime qu'en raison du plan d'étude à un seul groupe sans répartition aléatoire des essais dont proviennent les données intégrées, il est difficile d'interpréter les événements indésirables attribuables à l'entrectinib, les patients ayant tous reçu le même traitement.

Le CEEP discute des données disponibles sur les résultats rapportés par les patients, qui sont recueillies uniquement par l'essai STARTRK-2 et font l'objet d'une synthèse descriptive. Pour ce qui est de la qualité de vie (QV), il y a une tendance à l'amélioration par rapport aux valeurs de départ pour ce qui est de l'état de santé global/QV et des scores aux échelles de fonctionnement; en revanche, les scores à l'échelle de fonctionnement cognitif dénotent une détérioration. Ces données sont toutefois difficiles à interpréter étant donné le fort taux d'attrition aux cycles ultérieurs et l'absence d'estimations comparatives directes, tous les patients de l'essai ayant reçu le même traitement.

Comme les essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2 ne sont pas comparatifs, l'ampleur des bénéfices cliniques de l'entrectinib par rapport aux traitements disponibles, y compris le crizotinib, est incertaine. Il n'en demeure pas moins que l'analyse intégrée des trois essais fait état de TRO, de taux de réponse intracrânienne chez les patients ayant une atteinte au SNC au départ, d'une durée de réponse et d'une SSP d'importance clinique. Le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est associé à de faibles taux de réponse et à un effet marginal sur la survie. Par ailleurs, il n'y a pas d'essais randomisés en cours évaluant l'entrectinib chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif. Le Comité prend acte du fait qu'un essai clinique randomisé comparant l'entrectinib au crizotinib est en cours de planification; cependant, même si cet essai est mené à terme, il faudra plusieurs années avant qu'on dispose de données définitives. À l'instar du GOC, des cliniciens inscrits et des groupes de défense des intérêts des patients, le CEEP estime qu'il y a un besoin non comblé dans le contexte du CPNPC ROS1-positif, puisque la chimiothérapie ne convient qu'à certains patients et que l'immunothérapie n'est généralement pas efficace dans la prise en charge du CPNPC avec mutations conductrices. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que l'entrectinib pourrait procurer un bénéfice clinique net tenant au TRO, à la durée de réponse, à la SSP et à un profil de toxicité maîtrisable.

Outre l'analyse intégrée, le CEEP se penche sur des comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées par le promoteur visant à estimer l'efficacité relative de l'entrectinib et d'autres traitements pertinents chez la population de patients à l'étude. L'entrectinib serait supérieur à la chimiothérapie et semblable au crizotinib dans le traitement du CPNPC ROS1-positif. Cependant, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS soulève des limites dans toutes les CTI, et le CEEP partage ses réserves pour ce qui est des éléments suivants : hétérogénéité dans les méthodologies et les populations des essais; impossibilité de tenir compte de tous les facteurs de confusion et variables pronostiques potentiels; utilisation de méthodes d'analyse inappropriées dans la comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIDDA). Ainsi, le CEEP en arrive à la même conclusion que le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie, c'est-à-dire que l'efficacité comparative de l'entrectinib et des autres options de traitement pertinentes demeure incertaine.

Le CEEP discute des observations transmises par un groupe de défense des intérêts des patients. Les patients veulent des traitements efficaces qui prolongent la survie, améliorent la QV et ont des effets secondaires maîtrisables. L'entrectinib est un médicament oral qui peut s'administrer à domicile et qui n'exige donc pas de visites fréquentes en clinique d'oncologie. Quinze patients et un aidant ont une expérience de l'entrectinib. D'après les observations transmises par le groupe de défense des intérêts des patients, l'entrectinib arrive à maîtriser la maladie, y compris les métastases au SNC, s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables, améliore l'expérience du patient grâce à la voie d'administration orale, et permet aux patients de profiter des activités de la vie, de conserver leur autonomie, de retourner au travail et de pratiquer des activités physiques. Ainsi, le CEEP conclut que le médicament à l'étude répond aux attentes des patients en ce qu'il retarde la progression, atténue les symptômes de la maladie, s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables et constitue une option de traitement supplémentaire pratique administrée par voie orale. Le CEEP mentionne toutefois que, dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments oraux ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux intraveineux.

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité de l'entrectinib par rapport à celui du crizotinib et du pemetrexed combiné à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif jamais encore traité. Une des principales limites tient aux données probantes cliniques utilisées dans le modèle économique. Puisque les essais cliniques disponibles ne sont ni comparatifs, ni randomisés, il demeure une incertitude considérable en ce qui a trait à l'ampleur du bénéfice clinique de l'entrectinib. Par ailleurs, vu l'absence de données cliniques comparatives directes et de données indirectes robustes, on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité et l'innocuité relatives de l'entrectinib par rapport au crizotinib. Étant donné ces limites, l'ampleur du bénéfice que procure l'entrectinib, qu'on le mesure en années de vie ou en années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ), est éminemment incertaine. Par ailleurs, les résultats de l'analyse cout/efficacité sont sensibles aux incertitudes qui minent les paramètres cliniques et les hypothèses qui en découlent : le bénéfice relatif de l'entrectinib par rapport au crizotinib sur le plan de la SG; le modèle utilisé pour extrapoler la SG à long terme associée à l'entrectinib; et les hypothèses touchant l'atténuation de l'effet du traitement. Le CEEP estime qu'il n'y a pas assez de preuves pour justifier un surcout par rapport à l'ITK le moins cher remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif. Si l'on présume qu'il n'y a pas de différence entre l'entrectinib et le crizotinib pour ce qui est de la SG et de la SSP, l'entrectinib est dominé par le crizotinib (l'entrectinib serait associé à un gain d'AVAQ identique, mais à un cout supérieur). Le CEEP conclut donc qu'il y a des incertitudes entourant les résultats économiques et que ceux-ci doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'absence de données probantes cliniques comparatives.

Le Comité discute enfin de l'analyse d'impact budgétaire. On s'attend à ce que l'arrivée d'un deuxième ITK n'augmente pas la part de marché occupée par cette classe de médicaments, ce qui limite l'impact budgétaire prévu de l'entrectinib. Le Comité mentionne en outre que l'impact budgétaire de l'adoption de l'entrectinib au prix indiqué dépendrait de la taille réelle de la population, de la durée relative des traitements et de la part de marché qu'occuperait ce médicament.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de cliniciens inscrits : deux cliniciens s'exprimant au nom du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action cancer Ontario (ACO) et six cliniciens au nom de CPC;
- 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 :

- un groupe de défense des intérêts des patients : CPC;
- deux cliniciens au nom du comité d'ACO et six au nom de CPC;
- le GCP;
- le promoteur, Hoffmann-La Roche.

La recommandation initiale préconisait le remboursement de l'entrectinib dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif sous réserve des conditions ci-dessous :

- le rapport cout/efficacité doit être amené à un degré acceptable;
- le cout du traitement par l'entrectinib pour le régime d'assurance médicaments public ne devrait pas dépasser celui de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) le moins cher actuellement remboursé dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif jamais encore traité.

Selon la rétroaction obtenue, le promoteur, le groupe de défense des intérêts des patients, les groupes de cliniciens inscrits et le GCP appuient la recommandation initiale.

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

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib (Rozlytrek) comparativement à celles de l'option de référence au Canada dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique ROS1-positif.

Études retenues : deux essais non comparatifs de phase I et un essai non comparatif de phase II

La revue systématique de l'ACMTS porte sur trois essais cliniques. L'essai ALKA-372-001 est un essai clinique à doses croissantes de phase I, multicentrique, à un seul groupe, mené en mode ouvert, se penchant sur l'entrectinib en monothérapie administré par

voie orale (gélules) selon trois schémas posologiques jusqu'à la posologie recommandée en vue d'essais de phase II (de 100 mg/m² à 1 600 mg/m²). L'essai STARTRK-1 est également un essai clinique à doses croissantes de phase I, multicentrique, à un seul groupe, mené en mode ouvert. Il porte sur l'entrectinib en monothérapie (gélules à prise orale) à une posologie de 100 mg/m² une fois par jour durant 28 jours consécutifs selon des cycles itératifs de quatre semaines (autres posologies à l'essai : 200 mg/m², 400 mg/m², et 600 mg et 800 mg une fois par jour). Enfin, l'essai STARTRK-2 est un essai panier de phase II, multicentrique, un seul groupe, mené en mode ouvert, étudiant l'entrectinib en monothérapie administré par voie orale sous forme de gélules à une dose de 600 mg par jour sans interruption durant 28 jours (cycles de quatre semaines).

Une analyse intégrée de l'efficacité menée sur un sous-groupe agrégé de patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif tirés des trois essais a été effectuée.

Population étudiée : patients n'ayant jamais été traités par le crizotinib, dont une partie présente une atteinte métastatique au SNC

La principale population soumise à l'analyse de l'efficacité est un ensemble de patients atteints de CPNPC ROS1-positif chez qui l'efficacité était évaluable. Il s'agit d'un sous-groupe agrégé comptant 53 patients de 18 ans ou plus atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif, qui ont reçu au moins une dose d'entrectinib (600 mg), ont fait l'objet d'un suivi de 12 mois ou plus à compter du moment de la première réponse par un examen central indépendant en insu, avaient une maladie mesurable au début de l'étude (selon les critères RECIST 1.1), n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de ROS1 (p. ex. le crizotinib), et avaient un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de deux ou moins. Le sous-groupe comprend 9 patients de l'essai ALKA-372-001, 7 de l'essai STARTRK-1 et 37 de l'essai STARTRK-2.

Au départ, on compte 34 femmes (64 %) et 19 hommes (36 %). L'âge médian est de 53 ans (étendue de 27 à 73 ans), et une bonne partie des patients ont moins de 65 ans (n = 42; 79,2 %). Vingt-trois patients (43,4 %) ont des métastases au SNC. La plupart des patients sont de race blanche (n = 31; 59 %); viennent ensuite les personnes asiatiques (n = 19; 35,8 %) et de race noire (n = 3; 5,7 %). La majeure partie des patients ont un indice ECOG de 1 (n = 27; 51 %) ou de 0 (n = 20; 38 %), et quelques-uns ont un indice ECOG de 2 (n = 6; 11 %). Enfin, voici la distribution du nombre de traitements systémiques antérieurs reçus par les patients. Aucun traitement : n = 14 (26,4 %); un traitement : n = 25 (47,2 %), deux traitements : n = 6 (11,3 %); trois traitements : n = 3 (5,7 %); quatre traitements : n = 3 (5,7 %); plus de quatre traitements : n = 2 (3,8 %).

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

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité dans l'analyse intégrée sont le TRO, la meilleure réponse globale et la durée de réponse d'après l'évaluation par un examen central indépendant en insu. Les critères d'évaluation secondaires sont le taux de bénéfice clinique, la SSP, le délai avant progression au SNC, la SG, le TRO intracrânien, la durée de réponse intracrânienne et la SSP intracrânienne.

À la date limite de collecte de données du 31 mai 2018, la durée médiane du suivi depuis le moment de la première réponse est de 16,6 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 13,8 à 17,9) et la durée médiane du suivi de la survie est de 15,5 mois (IC à 95 % de 14,8 à 19,0).

Parmi les 53 patients, 41 ont obtenu une réponse confirmée (72 %). Le TRO déterminé par examen central indépendant en insu est de 77 % (IC à 95 % de 64 % à 88 %). Chez les patients qui n'avaient pas de métastases au SNC au début de l'étude, ce taux est de 80 % (IC à 95 % de 61 % à 92 %), soit 24 patients; chez ceux qui en avaient, il est de 74 % (IC à 95 % de 52 % à 90 %), soit 17 patients.

En ce qui concerne la meilleure réponse globale, 3 des 53 patients (6 %) ont obtenu une réponse complète, 38 (72 %) ont obtenu une réponse partielle, et 1 (2 %) a obtenu pour meilleure réponse objective une stabilisation de la maladie. Parmi les autres patients, 4 (8 %) ont connu une progression et 3 (6 %) ont obtenu une réponse incomplète sans progression; quant aux 4 patients restants (8 %), la réponse est inconnue en raison de données manquantes ou non évaluables. Chez les patients ayant une atteinte au SNC, 17 (74 %) ont obtenu une réponse partielle, 4 (17 %) ont connu une progression, et les données étaient manquantes ou non évaluables pour 2 patients (8 %); aucun patient n'a obtenu une réponse complète, une stabilisation de la maladie ou une réponse incomplète sans progression. Enfin, parmi les patients sans atteinte au SNC au début de l'étude, 3 (10 %) ont obtenu une réponse

complète, 21 (70 %) ont obtenu une réponse partielle, 1 (3 %) a obtenu une stabilisation de la maladie, 3 (10 %) ont obtenu une réponse incomplète sans progression, et les données étaient manquantes ou non évaluables pour 2 patients (7 %).

Chez les patients répondant au traitement, la durée de réponse médiane d'après l'examen central indépendant en insu est de 24,6 mois (IC à 95 % de 11,4 à 34,8). La durée de réponse est plus longue chez les patients qui n'avaient pas d'atteinte au SNC au début de l'étude (24,6 mois; IC à 95 % de 11,4 à 34,8), que chez ceux qui en avaient une (12,6 mois; IC à 95 % de 6,5 à impossible à estimer).

Onze des 20 patients qui avaient une atteinte au SNC au début de l'étude d'après l'examen central indépendant en insu ont obtenu une réponse intracrânienne (réponse complète dans 20 % des cas, soit chez 4 patients sur 20; réponse partielle dans 35 % des cas, soit chez 7 patients). Le TRO intracrânien est de 55 % (IC à 95 % de 32 % à 77 %). La durée de réponse intracrânienne est de 12,9 mois (IC à 95 % de 5,6 à [non estimable]).

En tout, 25 patients (47,2 %) ont connu un évènement de SSP; la SSP médiane est de 19,0 mois (IC à 95 % de 12,2 à 36,6; 25^e percentile : 7,7, 75^e percentile : 36,6; étendue de 0 à 36,6). Les taux de SSP sans évènement à 6, 9, 12 et 18 mois sont respectivement de 80 % (IC à 95 % de 68 % à 91 %), de 69 % (IC à 95 % de 56 % à 82 %), de 65 % (IC à 95 % de 51 % à 78 %) et de 52 % (IC à 95 % de 36 % à 68 %). Parmi les patients qui n'avaient pas d'atteinte au SNC au début de l'étude, 14 ont connu un évènement de SSP, la SSP médiane étant de 26,3 mois (IC à 95 % de 15,7 à 36,6). Parmi ceux qui avaient une atteinte au SNC au début de l'étude, 11 ont connu un évènement, et la SSP est plus courte, la médiane étant de 13,6 mois (IC à 95 % de 4,5 à impossible à estimer). Chez ces mêmes patients (n = 20), la SSP intracrânienne est de 7,7 mois (IC à 95 % de 3,8 à 19,3).

Neuf patients (17 %) étaient décédés au moment de la collecte de données. La SG médiane n'était alors pas estimable. Le taux de SG sans évènement à 6, 9, 12 et 18 mois est respectivement de 92 % (IC à 95 % de 84 % à 100 %), de 87 % (IC à 95 % de 78 % à 97 %), de 85 % (IC à 95 % de 74 % à 95 %) et de 82 % (IC à 95 % de 70 % à 93 %).

Les résultats mis à jour à la date limite de collecte de données du 1^{er} mai 2019 reposent sur une population évaluable sur le plan de l'efficacité plus importante comptant 94 patients ayant à ce moment fait l'objet d'un suivi de l'efficacité de plus de 12 mois (depuis la première réponse), d'après le critère défini pour la date limite de collecte de données préétablie (du 31 mai 2018). Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité chez la nouvelle population de 94 patients au 1^{er} mai 2019 concordent avec ceux des 53 patients de la population évaluée au 31 mai 2018.

Résultats rapportés par les patients : résumé descriptif; aucun effet néfaste significatif sur la QVLS

Les données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne sont évaluées que dans l'essai STARTRK-2; en général, les résultats aux deux dates limites de collecte de données (31 mai 2018 et 1^{er} mai 2019) concordent. Étant donné le petit nombre de patients (n = 37) dans la population étudiable au 31 mai 2018, cette section porte sur les résultats obtenus à la date limite du 1^{er} mai 2019 et sur 78 patients pour lesquels on dispose de données sur la QVLS. Les résultats rapportés par les patients sont mesurés à l'aise des questionnaires EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30), EORTC QLQ-LC13 (le module sur le cancer du poumon), et EQ-5D (EuroQoL à cinq dimensions).

Le nombre de patients pouvant faire état de résultats rapportés par les patients diminue de façon constante tout au long de l'étude; ainsi, l'interprétation des changements par rapport aux valeurs de départ est limitée par le fort taux d'attrition aux derniers cycles. Au départ, les scores à l'état de santé global/QV et aux échelles de fonctionnement sont modérés ou élevés; ensuite, les valeurs augmentent (amélioration) à la plupart des moments d'évaluation, sauf pour l'échelle de fonctionnement cognitif, à laquelle les scores se détériorent à la plupart des moments d'évaluation. En ce qui concerne les résultats à l'outil QLQ-LC13, les patients font état au début de l'étude d'un fardeau associé aux symptômes pulmonaires, et la tendance va à l'amélioration. Le promoteur a également fourni des résultats mesurés à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) du EQ-5D s'appuyant sur un échantillon plus grand (n = 145), soit les patients ayant un cancer ROS1-positif de l'essai STARTRK-2. En général, les scores augmentent, ce qui reflète une amélioration au cours du traitement. La variation moyenne par rapport au départ n'est pas fournie pour l'ÉVA de l'EQ-5D.

Les données sur la QVLS font l'objet d'une synthèse descriptive. En outre, l'essai n'étant pas randomisé, on ne peut pas établir l'effet du traitement par l'entrectinib comparativement à d'autres traitements.

Limites : aucunes données comparant l'entrectinib et le crizotinib; analyse combinée exploratoire

Les essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2 sont des essais à un seul groupe ne comprenant pas de comparateur, de sorte qu'il est difficile de savoir si les patients auraient une issue meilleure ou pire avec l'entrectinib qu'avec un comparateur pertinent. En 2019, le CEEP a formulé une recommandation de remboursement sous réserve de conditions visant le crizotinib en monothérapie comme traitement de première intention du CPNPC avancé ROS1-positif; cependant, ce médicament n'est actuellement pas remboursé par toutes les autorités sanitaires dans cette indication. À l'heure actuelle, l'entrectinib et le crizotinib ne peuvent être comparés qu'indirectement. Les résultats issus de la CIDDA présentée par le promoteur laissent croire qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux médicaments pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité (la SG, la SSP et le TRO) ou des taux d'abandon pour cause d'EI. Enfin, les résultats issus d'une analyse selon l'appariement de groupes sur les scores de propension laissent entrevoir une différence dans la SG, la SSP et le délai avant l'abandon du traitement avantageant l'entrectinib par rapport au crizotinib.

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS soulève de graves limites dans les comparaisons indirectes présentées, notamment des réserves quant à l'hétérogénéité dans les méthodologies et les populations des essais, à l'impossibilité de tenir compte de tous les facteurs de confusion et variables pronostiques potentiels et à l'utilisation de méthodes d'analyse inappropriées dans la CIDDA. Ainsi, le GOC et l'équipe de la méthodologie concluent que l'efficacité comparative de l'entrectinib et du crizotinib demeure fort incertaine.

Le GOC souligne que l'analyse intégrée fait état de TRO qui semblent plus élevés que ceux auxquels on s'attendrait d'après des groupes témoins historiques traités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce type de chimiothérapie (p. ex. cisplatine et pemetrexed) est le traitement de première intention principal du CPNPC avancé; or, la SG médiane ne dépasse pas un an, et les taux de réponse sont de 15 % à 30 %.

Les résultats des trois essais (ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2) sont combinés et reflètent un nouvel ensemble d'analyse considéré comme exploratoire, soit les patients atteints de CPNPC ROS1-positif chez qui l'efficacité est évaluable. Le promoteur explique que, comme le CPNPC ROS1-positif est somme toute rare, la FDA et l'Agence européenne des médicaments acceptent toutes les deux l'approche de combiner les données d'efficacité et d'innocuité des trois essais cliniques (ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2). Aucune vérification structurée de la signification statistique ni aucun test d'hypothèse n'ont été effectués. L'ampleur de l'effet du traitement est exprimée sous forme d'estimations ponctuelles avec IC à 95 %. Aucun ajustement pour tenir compte des tests statistiques multiples n'est effectué.

Innocuité : données probantes limitées laissant supposer une toxicité tolérable et gérable

Les données d'innocuité sont présentées pour deux populations :

- Population globale (n = 355), sans égard au type de tumeur ou à la présence d'un réarrangement génétique : patients des essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2, ainsi que quelques patients d'un essai mené chez l'enfant (STARTRK-NG).
- Population atteinte de CPNPC ROS1-positif (n = 134) : patients des trois essais menés chez l'adulte (ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2).

L'incidence et la gravité globale des EI ainsi que le pourcentage de patients cessant le traitement en raison d'EI sont semblables dans ces deux populations.

Dans la population globale (n = 355), presque tous les patients (99 %) ont subi au moins un EI. Les EI les plus courants, tous grades confondus, sont la fatigue (48 %), la constipation (46 %), la dysgueusie (44 %), les étourdissements (38 %), l'œdème (40 %), la diarrhée (35 %), les nausées (34 %), la dysesthésie (34 %), la dyspnée (30 %), la toux (24 %), les troubles cognitifs (27 %), la neuropathie sensitive périphérique (18 %), les céphalées (18 %), l'ataxie (17 %) et les troubles de l'humeur (10 %). La majorité des patients (61 %) ont subi des EI de grade 3 ou 4, les plus courants étant l'anémie (9 %), la prise de poids (7 %), la dyspnée (6 %), la fatigue/asthénie (5 %), la pneumonie (3,4 %), l'embolie pulmonaire (3,4 %), l'hypoxie (3,4 %), l'élévation de l'aspartate aminotransférase (3,4 %), les troubles cognitifs (4,5 %), l'épanchement pleural (3,1 %), l'élévation de l'alanine aminotransférase (3,1 %), l'hypotension/hypotension orthostatique (2,8 %), l'hypophosphatémie (2,8 %), la neutropénie (2,5 %), la syncope (2,5 %), l'infection urinaire (2,3 %), la diarrhée (2,0 %), l'hypokaliémie (2,0 %), l'hyponatrémie (2,0 %) et l'élévation de la lipase (2,0 %). Des EI graves sont survenus chez 39 % des patients. En tout, 99 % des patients ont subi des EI liés au traitement, et 9 % ont subi des EI

graves liés au traitement. Par ailleurs, 9 % des patients ont subi des EI donnant lieu à l'abandon du traitement, 28 % ont nécessité une réduction posologique, et 46 % ont interrompu le traitement. Enfin, 6 % des patients sont décédés des suites d'un EI.

Dans l'ensemble de patients atteints de CPNPC ROS1-positif (n = 133), tous les patients (100 %) ont subi un EI, et 61 % ont subi un EI de grade 3 ou 4. Des EI graves sont survenus chez 37 % des patients. Cent pour cent des patients ont subi un EI lié au traitement, la majorité étant de grade 1 ou 2. Les EI liés au traitement de grade 1 ou 2 les plus courants sont la dysgueusie (42 %), les étourdissements (32 %), la constipation (33 %) et la diarrhée (26 %). Les EI liés au traitement de grade 3 les plus courants sont la prise de poids (7 %), la neutropénie (4 %), la diminution du nombre de neutrophiles (2 %), la diarrhée (2 %), la myalgie (2 %), l'élévation de l'aspartate aminotransférase (2 %) et l'élévation de l'alanine aminotransférase (2 %). Quelques EI liés au traitement de grade 4 sont également survenus : l'hyperuricémie, l'élévation de la créatine kinase, l'encéphalite limbique, le trouble anorectal et la myocardite (pour chacun : n = 1, soit moins de 1 %). Treize pour cent des patients ont subi des EI graves liés au traitement. En outre, 9 % ont subi des EI donnant lieu à l'abandon du traitement, 34 % ont nécessité une réduction posologique, et 45 % ont interrompu le traitement. Enfin, 7 % des patients sont décédés des suites d'un EI.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements plus efficaces chez les patients porteurs de mutations du gène *ROS1*

Au Canada, on estime qu'il y a eu en 2019 eu 29 300 diagnostics de cancer du poumon et 21 000 décès attribuables à cette maladie. Le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancer du poumon. Les mutations dans le gène *ROS1* sont présentes dans 1 % à 2 % des cas de CPNPC et sont plus courantes chez les patients jeunes, de sexe féminin, et non fumeurs. Il y a environ 200 nouveaux cas de CPNPC ROS1-positif par année. Lorsque la maladie est détectée rapidement, une intervention chirurgicale curative est possible. Le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (p. ex. cisplatine et pemetrexed) est le traitement de première intention de référence du CPNPC avancé; or, la SG médiane ne dépasse pas un an, et les taux de réponse sont de 15 % à 30 %. En 2019, le CEEP a formulé une recommandation de remboursement sous réserve de conditions visant le crizotinib en monothérapie comme traitement de première intention du CPNPC avancé ROS1-positif; cependant, ce médicament n'est actuellement pas remboursé par toutes les autorités sanitaires dans cette indication. Le GOC et les cliniciens inscrits jugent qu'il existe un besoin de traitements plus efficaces et plus tolérables chez cette population de patients.

Commentaires de cliniciens inscrits : important besoin non comblé de traitements ciblant les mutations du gène *ROS1*

Deux exposés d'observations de cliniciens ont été présentés au sujet de l'examen de l'entrectinib (Rozlytrek) dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique chez l'adulte : un exposé de deux cliniciens au nom du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'ACO, et l'autre de six cliniciens au nom de CPC. Les cliniciens soulignent que l'entrectinib est un traitement ciblé d'administration orale offrant une tolérabilité et une efficacité supérieures à celles de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, les options de traitement actuellement offertes en contexte de CPNPC ROS1-positif. La chimiothérapie est contraindiquée chez les patients ayant un mauvais indice fonctionnel (p. ex. patients fragiles, ayant des comorbidités ou ayant des métastases au SNC), alors que l'immunothérapie a une action limitée en cas de tumeurs porteuses de mutations conductrices (p. ex. du gène *ROS1*, du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique [gène *EGFR*] et du gène de la kinase du lymphome anaplasique [gène *ALK*]) et peut entraîner des effets toxiques auto-immuns importants. Dans l'ensemble, les cliniciens mentionnent que l'entrectinib pourrait répondre au besoin clinique non comblé de traitements mieux tolérables et plus efficaces que ceux offerts actuellement en contexte de CPNPC ROS1-positif, notamment le besoin d'un médicament qui pénètre le SNC et y exerce un effet. De plus, les cliniciens estiment que l'entrectinib est soit aussi efficace, soit un peu plus efficace que le crizotinib; il n'existe toutefois aucune comparaison directe robuste (p. ex. sous forme d'un ECR) entre les deux médicaments. Les deux exposés d'observations appuient la mise à disposition de l'entrectinib, qui constituerait une option de traitement de plus contre le CPNPC ROS1-positif. Les cliniciens de CPC soulignent que plusieurs inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique ont été approuvés (p. ex. le géfitinib, l'afatinib, le dacomitinib et l'osimertinib), et jugent que les patients atteints de CPNPC ROS1-positif devraient eux aussi pouvoir bénéficier de traitements ciblés. Ils soulignent par ailleurs que l'entrectinib devrait être rendu disponible malgré la récente recommandation de rembourser le crizotinib sous réserve de conditions, évoquant la fréquence des effets secondaires aux médicaments ciblés. En conclusion, il serait particulièrement bénéfique qu'un deuxième traitement ciblé, l'entrectinib, soit offert, étant donné que ce médicament pourrait également traiter les tumeurs primaires du cerveau et les métastases au cerveau.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif : fardeau important sur les plans physique, affectif et financier pour les patients et leurs aidants

CPC présente des observations sur l'entrectinib (Rozlytrek) en monothérapie dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif. Les patients rapportent que, lorsqu'ils ont reçu leur diagnostic de cancer du poumon, ils ont eu peur pour leur santé, se sont sentis dépassés par les options de traitement et les perspectives de survie, et se sont inquiétés pour leurs proches et leur avenir. CPC souligne que les patients atteints de CPNPC ROS1-positif ont des options limitées au Canada. Le crizotinib est le traitement usuel reconnu; toutefois, il n'est actuellement pas remboursé partout au Canada, et il n'est pas abordable. Les autres options comprennent la chimiothérapie, qui entraîne d'importants effets secondaires et dont l'administration nécessite de nombreuses et longues visites à l'hôpital. Par ailleurs, comme les patients atteints de CPNPC ROS1-positif sont généralement assez jeunes, ils s'inquiètent beaucoup de devoir manquer des jours de travail pour se remettre de leurs traitements de chimiothérapie. Enfin, le poids associé aux difficultés financières, à la conciliation des responsabilités familiales et à l'obtention de soins en lien avec la maladie est les traitements engendre un fardeau important sur les plans physique et psychologique pour les patients et leurs aidants. L'immunothérapie est également une option; ses effets secondaires sont plus maîtrisables, mais elle s'avère peu efficace en cas de CPNPC ROS1-positif, sans égard à l'expression du ligand de mort cellulaire programmée (PD-L1).

Valeurs, expériences et attentes des patients par rapport au traitement : effets secondaires maîtrisables; retour au travail et reprise des activités habituelles possibles

En tout, 16 répondants (15 patients et 1 aidant) indiquent avoir une expérience de l'entrectinib dans le traitement du CPNPC ROS1-positif. D'après les observations transmises, l'entrectinib arrive à maîtriser la maladie, s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables, améliore l'expérience du patient grâce à la voie d'administration orale, et permet aux patients de profiter des activités de la vie, de conserver leur autonomie, de vivre une vie normale et, pour certains, de retourner au travail. Sept des seize patients ont connu une durée de réponse de plus de 19 mois; deux ne présentaient aucun signe de maladie. Selon la plupart des patients, les effets secondaires associés à l'entrectinib sont maîtrisables. L'œdème et la prise de poids sont les effets secondaires les plus courants, suivis de l'altération du goût et de la fatigue. La voie d'administration orale de l'entrectinib améliore l'expérience des patients, qui peuvent prendre le médicament à la maison et n'ont plus besoin de recevoir des injections ou de passer de longues heures à l'hôpital. Les patients disent se sentir moins fatigués après le traitement et soulignent pouvoir se rendre à leurs rendez-vous seuls, ce qui allège la charge pour les aidants. En outre, l'entrectinib permet à certains patients de retrouver une très bonne capacité fonctionnelle et de retourner au travail, un aspect important pour les patients atteints de CPNPC, qui sont habituellement assez jeunes. Dans l'ensemble, les patients aiment que l'entrectinib est un traitement efficace et simple, qui s'administre par voie orale (aspect pratique), s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables, évite la progression de la maladie, atténue les symptômes, améliore la QV et prolonge la survie.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'entrectinib est offert en gélules de 100 mg et de 200 mg, et la posologie recommandée est de 600 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une intolérance. Au prix indiqué par le promoteur, soit 48,67 \$ la gélule de 100 mg et 95,33 \$ la gélule de 200 mg, le coût du traitement pour un cycle de 28 jours est de 8 008 \$ par patient.

Le promoteur présente une analyse coût/utilité comparant l'entrectinib au crizotinib et au pemetrexed combiné avec une chimiothérapie à base de sels de platine dans l'indication visée par la demande de remboursement, soit le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif jamais encore traité. Il présente également un modèle à survie partitionnée comptant trois états mutuellement exclusifs : l'absence de progression, la progression et la mort. La proportion de patients dans chaque état durant l'horizon temporel du modèle est établie directement à partir des courbes de SG et de SSP. On présume que les patients poursuivent le traitement de première intention jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Trois essais à un seul groupe (les essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2) ont été combinés afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib. L'efficacité, mesurée au moyen de la SG et de la SSP, est extrapolée à partir des données agrégées au moyen de méthodes paramétriques. Comme il n'existe pas de comparaisons directes comprenant l'entrectinib, l'efficacité comparative de ce médicament par rapport au crizotinib découle d'une analyse selon l'appariement de groupes sur les scores de progression avec la

base de données des cliniques de cancérologie communautaires de Flatiron, aux États-Unis. L'efficacité comparative de l'entrectinib et de la chimiothérapie repose en outre sur l'essai PROFILE 1014, qui fait état des rapports des risques instantanés pour la chimiothérapie comparativement au crizotinib, ensuite appliqués aux courbes de SSP et de SG ajustées pour le crizotinib. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un payeur de soins de santé public au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de 10 ans.

Voici les aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- L'efficacité clinique de l'entrectinib est incertaine, les données probantes disponibles provenant toutes d'essais ouverts, à un seul groupe et sans insu. De plus, aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de l'hétérogénéité considérable entre les essais au moment de les mettre en commun.
- L'efficacité clinique de l'entrectinib comparativement au crizotinib ou à la chimiothérapie repose sur plusieurs différentes sources de données. Une grande hétérogénéité dans les méthodologies et les populations des essais ainsi que l'omission d'importantes variables pronostiques dans la méthode d'établissement du score de propension engendrent de l'incertitude dans les estimations issues de comparaisons indirectes utilisées dans l'analyse économique. Il est donc inapproprié d'analyser et d'interpréter les résultats de façon séquentielle.
- La SG extrapolée de l'entrectinib est surestimée dans le modèle du promoteur : elle ne concorde pas avec la survie à laquelle on s'attendrait chez cette population de patients, d'après les experts cliniques consultés.
- Le promoteur surestime la proportion des patients qui seraient traités par un ITK après avoir reçu l'entrectinib ou le crizotinib; les coûts des traitements ultérieurs seraient donc surestimés.
- Le promoteur ne tient pas compte du coût de l'analyse de ROS1. Comme ce test n'est pas offert partout, l'arrivée de l'entrectinib dans le paradigme de traitement serait associée à une hausse des coûts de tests.

Étant donné le doute qui plane sur les données cliniques comparatives, le rapport coût/efficacité de l'entrectinib est éminemment incertain. L'ACMTS a entrepris de nouvelles analyses exploratoires afin de corriger le modèle du promoteur en utilisant les données probantes les plus concluantes; toutefois, la validité et la possibilité d'interprétation des résultats sont limitées par les données probantes comparatives. Si on présume qu'il n'y a pas de différence entre l'entrectinib et le crizotinib pour ce qui est de la SG et de la SSP, l'entrectinib est dominé par le crizotinib (l'entrectinib serait associé à un gain d'AVAQ identique, mais à un coût supérieur). D'après une analyse de sensibilité, le modèle économique est sensible au bénéfice relatif présumé de l'entrectinib par rapport au crizotinib sur le plan de la SG, au modèle utilisé pour extrapoler la SG à long terme associée à l'entrectinib et aux hypothèses touchant l'atténuation de l'effet du traitement. La population modélisée dans l'analyse économique est constituée des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif jamais encore traité. L'incertitude persiste quant au rapport coût/efficacité et à l'impact budgétaire de l'entrectinib dans l'ensemble de la population visée par l'indication de Santé Canada.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé

D'après la nouvelle analyse réalisée par l'ACMTS, il semble que l'impact budgétaire avancé par le promoteur relativement à l'arrivée sur le marché de l'entrectinib soit sous-estimé; l'impact sur trois ans serait plutôt de 2 635 483 \$.

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

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

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

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

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'entrectinib (Rozlytrek) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1-positif, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun des membres n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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.

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

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques 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. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Traitements financés à l'heure actuelle	
<p>Le traitement de première intention de référence du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutations du gène <i>ROS1</i> est le crizotinib, qui n'est toutefois pas remboursé par toutes les autorités sanitaires. Si le crizotinib ne peut être offert en première intention, la chimiothérapie (p. ex. cisplatine et pemetrexed) peut être envisagée.</p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients chez qui 50 % ou plus des cellules tumorales expriment PD-L1 sont admissibles au pembrolizumab en première intention, et la combinaison de ce médicament et d'une chimiothérapie est remboursée par la plupart des provinces chez tous les patients, sans égard à l'expression de PD-L1. Cependant, les tumeurs ne doivent pas être porteuses d'une mutation conductrice du gène <i>EGFR</i> ou d'une translocation touchant le gène <i>ALK</i>. Est-il juste d'affirmer qu'il en irait de même pour les réarrangements génétiques touchant le gène <i>ROS1</i>, et que le pembrolizumab ne devrait pas être utilisé en première intention chez cette population? 	<p>Comme le GOC, le CEEP estime que le crizotinib serait actuellement l'option à privilégier en première intention lorsqu'on sait que le cancer est <i>ROS1</i>-positif.</p> <p>Cependant, dans la pratique clinique actuelle, si l'on connaît généralement l'expression de PD-L1, on ignore souvent l'état pour ce qui est de <i>ROS1</i>. Si l'on ignore si le patient est porteur d'un réarrangement touchant le gène <i>ROS1</i>, le pembrolizumab peut être offert en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie.</p>
Population de patients admissibles	
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par l'entrectinib?</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients ayant un mauvais indice fonctionnel (c.-à-d. un indice ECOG de 2 ou plus). 	<ul style="list-style-type: none"> L'ensemble de données intégrées (analyse combinée des essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2) ne porte que sur des patients ayant un indice ECOG de 2 ou moins, la plupart ayant un indice de 1. <p>Dans la pratique clinique, un petit nombre de patients ont un indice ECOG supérieur à 2. Le GOC juge qu'il serait raisonnable de généraliser l'effet de l'entrectinib aux patients ayant un indice de 2 ou plus. En général, les traitements ciblés en oncologie ont une action rapide, et les effets toxiques sont maîtrisables chez les patients ayant un indice ECOG de 2 ou 3. Le CEEP estime qu'il serait raisonnable d'offrir l'entrectinib aux patients ayant un indice de 2 ou plus dont l'indice élevé pourrait être attribuable à la maladie ou à des symptômes tumoraux.</p>
<p>Si le remboursement est recommandé, le GCP fait valoir qu'il faudra se pencher sur l'éventuelle offre de traitement pour durée limitée aux groupes de patients suivants :</p>	<p>À l'instar du GOC, le CEEP juge qu'il serait raisonnable d'offrir pour une durée limitée l'entrectinib aux patients qui avaient déjà amorcé un traitement de première intention par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, par une chimiothérapie-immunothérapie ou</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints de CPNPC ROS1-positif recevant déjà une chimiothérapie, un inhibiteur de PD-1 ou le crizotinib en première intention. 	<p>par une immunothérapie (pembrolizumab en monothérapie) et dont la maladie n'a pas progressé; de même, il faudrait rembourser l'entrectinib chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement ciblant ROS1, qu'ils aient ou non reçu un ou des traitements antérieurs.</p> <p>Cependant, le GOC estime qu'il n'y a pas assez de données probantes pour évaluer l'effet thérapeutique de l'entrectinib chez les patients ayant entamé un traitement par le crizotinib et n'ayant pas progressé. De plus, il n'existe à l'heure actuelle pas de données probantes comparatives robustes pouvant aider à déterminer lequel de l'entrectinib ou du crizotinib est le plus efficace. Pour ces raisons, le GOC n'appuie pas l'offre de l'entrectinib aux patients prenant déjà le crizotinib et n'ayant pas progressé, sauf en cas d'effets toxiques intolérables attribuables au crizotinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné que l'entrectinib a été approuvé par Santé Canada dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif n'ayant pas été traité par le crizotinib, le GCP fait remarquer qu'il pourrait y avoir des pressions pour rembourser le médicament dans cette indication, et non seulement en première intention, si la recommandation porte sur le critère demandé par le promoteur. • Les patients dont la tumeur est porteuse de mutations dans les gènes <i>NTRK</i> ou <i>ALK</i> et l'utilisation du médicament comme traitement adjuvant (s'il y a dépistage systématique des mutations dans le gène <i>ROS1</i>) se trouveraient hors du cadre du présent examen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les critères d'admissibilité de l'ensemble de données intégrées (analyse combinée des essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2) ne limitent pas le nombre de traitements systémiques antérieurs. La majorité des patients (86,8 %) avait déjà reçu au moins un traitement en contexte de maladie localement avancé ou métastatique. Le traitement anticancéreux le plus souvent reçu était la chimiothérapie. Le CEEP estime que l'entrectinib devrait être offert pour une durée limitée aux patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1-positif n'ayant jamais reçu de traitement ciblant ROS1 comme le crizotinib (sauf en cas d'effets toxiques intolérables attribuables au crizotinib). • Comme les patients dont la tumeur est porteuse de mutations dans les gènes <i>NTRK</i> ou <i>ALK</i> ne faisaient pas partie de l'ensemble de données intégrées (analyse combinée des essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2), le GOC estime qu'il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer la généralisabilité du bénéfice du traitement par l'entrectinib aux patients dont la tumeur est porteuse de mutations touchant un gène autre que <i>ROS1</i>. De même, le CEEP, à l'instar du GOC, conclut qu'on ne peut généraliser l'effet thérapeutique de l'entrectinib en contexte adjuvant, comme le médicament n'a pas été étudié à ce titre.
Facteurs de mise en œuvre	
<p>La surveillance des effets indésirables et de la tolérabilité de l'entrectinib nécessitera des ressources de santé supplémentaires (p. ex. nombreuses visites à la clinique au cours du traitement). L'exécution d'ordonnances exigera en outre du temps de pharmacie supplémentaire.</p>	<p>À l'instar du GOC, le CEEP ne s'attend pas à ce que l'entrectinib nécessite plus de visites de surveillance à la clinique (bilans sanguins, effets secondaires) que le crizotinib.</p>
Ordre et priorité des traitements	
<p>Le GCP souhaite confirmer la place de l'entrectinib dans le traitement et l'ordre optimal des différents traitements, soit l'entrectinib, la chimiothérapie, le crizotinib et les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (p. ex. le nivolumab, le</p>	

pembrolizumab, l'atézolizumab), dans le contexte du CPNPC ROS1-positif.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • L'entrectinib serait-il le médicament de première intention à privilégier en présence de mutations du gène <i>ROS1</i>? Le GCP aimerait savoir si le crizotinib et l'entrectinib sont équivalents d'un point de vue thérapeutique dans le traitement du CPNPC ROS1-positif. | <ul style="list-style-type: none"> • À l'heure actuelle, l'entrectinib et le crizotinib ne peuvent être comparés qu'indirectement. Les résultats de la CDDA présentée par le promoteur laissent supposer qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité (SG, SSP, TRO) et des taux d'abandon en raison d'EI. En revanche, les résultats de l'analyse selon l'appariement de groupes sur les scores de propension, aussi présentée par le promoteur, laissent supposer une différence dans la SG, la SSP et le délai avant l'abandon du traitement avantageant l'entrectinib par rapport au crizotinib. Cependant, le CEEP se range à l'avis du GOC et de l'équipe des spécialistes de la méthodologie pour dire qu'en raison des graves limites soulevées quant aux deux analyses, les estimations de l'efficacité et de l'innocuité comparatives doivent être interprétées avec prudence. En l'absence de données comparatives robustes, il est impossible de déterminer lequel de l'entrectinib ou du crizotinib est supérieur à l'autre. En conséquence, le CEEP appuie la position du GOC, selon lequel le choix du traitement devrait être guidé par les valeurs et préférences des patients, la présence de comorbidités, les profils de toxicité individuels et l'accessibilité du traitement (selon le remboursement par les provinces). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dans quels scénarios cliniques (p. ex. atteinte au SNC) faudrait-il privilégier l'entrectinib ou le crizotinib dans le traitement du CPNPC ROS1-positif? | <ul style="list-style-type: none"> • Alors qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes étayant une activité du crizotinib sur le SNC, des données limitées indiquent que l'entrectinib aurait une certaine activité sur le SNC. Dans l'analyse intégrée de l'efficacité, le TRO intracrânien déterminé par examen central indépendant en insu est d'environ la moitié des patients qui avaient des métastases au SNC au début de l'étude. À l'instar du GOC, le CEEP s'attend à ce que la plupart des cliniciens préfèrent l'entrectinib au crizotinib en cas de métastases au SNC. Le manque d'efficacité du crizotinib dans d'autres sous-types de cancer du poumon avec atteinte au SNC (ALK positif) serait vraisemblablement transférable au contexte de cancer ROS1-positif. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Existe-t-il des données probantes pouvant guider le recours à l'entrectinib chez les patients atteints de CPNPC ROS1-positif ayant connu une progression au SNC au cours d'un traitement de première intention par le crizotinib? | <ul style="list-style-type: none"> • Le GOC estime qu'il y a un avantage pharmacocinétique pour l'entrectinib en ce qui concerne la pénétration du SNC. Cependant, il n'y a actuellement pas de données probantes suffisantes pour étayer une recommandation visant le recours à l'entrectinib chez les patients atteints de CPNPC ROS1-positif ayant connu une progression au SNC au cours d'un traitement de première intention par le crizotinib. |
| <ul style="list-style-type: none"> • L'entrectinib peut-il être utilisé si une tumeur ROS1 positive acquiert une mutation qui la rend résistante au crizotinib, ou vice versa? | <ul style="list-style-type: none"> • Le GOC mentionne qu'il n'y a actuellement pas de données probantes suffisantes pour étayer une recommandation sur |

<ul style="list-style-type: none"> • Les patients ayant amorcé une chimiothérapie ou un traitement par un inhibiteur de PD-1 dans l'attente de leur résultat d'analyse de ROS1 pourraient-ils passer à l'entrectinib s'ils obtiennent un résultat positif? • Le GCP aimerait confirmer que les patients ne peuvent pas être porteurs de mutations à la fois dans le gène <i>ROS1</i> et dans le gène <i>NTRK</i>. • Y a-t-il des données probantes appuyant le recours aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 après l'entrectinib? 	<p>l'utilisation de l'entrectinib en cas de tumeur ROS1 positive ayant acquis une mutation qui la rend résistante au crizotinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP et GOC soulignent que les traitements ciblés sont considérés comme supérieurs à la chimiothérapie, à l'immunothérapie simple et à la chimiothérapie-immunothérapie dans le contexte à l'étude. Ils jugent donc que les patients ayant amorcé une chimiothérapie, une immunothérapie simple ou une chimiothérapie-immunothérapie dans l'attente de leur résultat d'analyse de ROS1 pourraient passer à l'entrectinib s'ils obtiennent un résultat positif. • Les mutations conductrices (<i>ROS1</i>, <i>NTRK</i>, <i>EGFR</i> et <i>ALK</i>) sont mutuellement exclusives. Cela signifie que la mutation génétique <i>ROS1</i> exclut les autres mutations conductrices oncogènes et est considérée comme non chevauchante. Il est extrêmement rare qu'un patient présente plus d'une mutation. • Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur l'ordre optimal des traitements après progression durant un traitement de première intention par l'entrectinib. Le CEEP n'a pas examiné de données probantes sur cette situation clinique. Il est cependant d'avis que les autorités sanitaires devraient aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement de l'entrectinib et qu'il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique à ce sujet.
Test diagnostique compagnon	
<p>Le GCP souligne que l'analyse de ROS1 n'est pas offerte systématiquement dans toutes les provinces et tous les territoires. Les autorités de la santé n'ont pas de processus normalisé ni de financement en place à cet égard. L'analyse de ROS1 avant un traitement de première intention nécessitera des ressources en soins de santé et une coordination. Les coûts importants qu'entraînerait l'analyse de ROS1 sont un obstacle à la mise en œuvre.</p> <p>Le GCP exprime des réserves touchant les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le délai d'obtention des résultats de l'analyse de ROS1; 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP prend acte des réserves concernant le délai d'obtention des résultats de l'analyse de ROS1. Le GOC mentionne que les tests multiplexes de séquençage de nouvelle génération sont de plus en plus courants, et que les délais d'obtention des résultats sont de une semaine à quelques semaines. Les délais sont généralement semblables pour différents tests en vue de traitements ciblés (p. ex. <i>EGFR</i>).

<ul style="list-style-type: none"> • à savoir si tous les patients atteints d'un CPNPC doivent subir une l'analyse de ROS1; • la technique d'analyse employée (c.-à-d. immunocytochimie, technique FISH ou autre méthode); • puisque l'analyse de trois mutations courantes (EGFR, PD-L1 et ALK) se fait actuellement dans un contexte de première intention, à savoir s'il y aura suffisamment d'échantillons de tissu pour l'analyse de ROS1 comme quatrième test. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients atteints de CPNPC non épidermoïde, le Comité et le GOC notent qu'il serait souhaitable que les autorités de la santé aient à leur disposition des tests d'analyse de ROS1 validés et fiables pour cibler la population de patients pertinente. • À l'instar du GOC, le CEEP juge qu'il serait raisonnable d'effectuer l'analyse de ROS1 au moyen d'un test validé homologué par Santé Canada ou d'une méthode équivalente à celle utilisée dans les essais ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2, comme un test d'immunohistochimie suivi d'une confirmation par la technique FISH ou un séquençage de nouvelle génération. • Le CEEP et le GOC croient que si les analyses sont menées de façon séquentielle au moyen d'épreuves monogéniques, il pourrait y avoir des problèmes de manque d'échantillons de tissu. Toutefois, les techniques de séquençage de nouvelle génération contournent ce problème, comme elles permettent la réalisation de plusieurs tests de séquençage au moyen de petits échantillons.
---	---

ALK = kinase du lymphome anaplasique; CIDDA = comparaison indirecte deux à deux ajustée; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; FISH = hybridation in situ en fluorescence; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; NTRK = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective