

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Larotrectinib (Vitrakvi)

**Indication** : Dans le traitement des tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK*

**Promoteur** : Bayer

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

**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 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**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.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vitrakvi?

L'ACMTS recommande le remboursement de Vitrakvi par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* (pour *neurotrophic tyrosine receptor kinase*, soit récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue, qui sont localement avancées ou métastatiques, ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, chez l'adulte ou l'enfant présentant pour lequel il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Vitrakvi devrait seulement être remboursé pour traiter le patient présentant des tumeurs solides avancées porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*, chez qui tous les traitements de référence antérieurs visant le siège tumoral actuel ont échoué, et qui peut tolérer le traitement.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Vitrakvi devrait seulement être remboursé en monothérapie s'il est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans l'utilisation des antinéoplasiques et si son coût est réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes d'un essai clinique montrent que Vitrakvi améliore la maîtrise de la maladie, possède un profil d'effets toxiques maîtrisables, et pourrait répondre aux besoins des patients qui n'ont pas d'autres options de traitements efficaces.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, chez la population indiquée, Vitrakvi n'est pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Une réduction de prix est donc nécessaire. Selon les données économiques probantes, si le statut mutationnel de *NTRK* d'un patient est inconnu et qu'un test de dépistage est requis pour déterminer l'admissibilité au traitement par Vitrakvi, la réduction du prix ne sera pas suffisante pour assurer la rentabilité à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. Si les payeurs publics n'ont pas à assumer les coûts du test additionnel, une réduction du prix de Vitrakvi de plus de 90 % serait nécessaire pour qu'il soit considéré comme rentable.

D'après les prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans du médicament serait de 35 735 142 \$.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce qu'une tumeur solide avec fusion d'un gène *NTRK*?

Les tumeurs solides présentant une fusion d'un gène *NTRK* sont des cancers qui produisent une protéine nommée récepteur de la tropomyosine kinase qui accélère la croissance de la tumeur. Des fusions d'un gène *NTRK* ont été observées, à une fréquence variée, dans de nombreux différents types de tumeurs solides chez les adultes et les enfants, dont les cancers du sein, des voies biliaires, du pancréas, du poumon, du cerveau, des glandes salivaires et de la glande thyroïde, les cancers colorectal et gynécologique, ainsi que dans des sarcomes.

## Besoins non comblés des patients atteints de tumeur solide avec fusion d'un gène *NTRK*

Il n'existe pas de traitement efficace offert aux patients présentant des tumeurs porteuses de *NTRK* lorsque ces dernières ne peuvent être retirées au moyen d'une intervention chirurgicale sécuritaire et non mutilante, ou aux patients chez qui toutes les autres options de traitement ont échoué.

## Combien coute Vitrakvi?

Le traitement par Vitrakvi devrait couter environ 8 207 \$ le cycle de 28 jours chez l'enfant et 11 724 \$ chez l'adulte.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du larotrectinib dans le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* qui sont métastatiques ou localement avancées, chez l'adulte et l'enfant, seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

## Justification

Une analyse groupée (ePAS4; N = 164) de données issues de trois études à groupe unique et en mode ouvert menées chez des adultes et des enfants présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques, dont un essai de phase I (LOXO-TRK-14001), un essai de phase I/II (LOXO-TRK-15003; SCOUT) et un essai panier de phase II (LOXO-TRK-15002; NAVIGATE), montre que les patients dont les tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* ne se situent pas dans le système nerveux central présentent un taux de réponse objective (TRO) de 73 % après le traitement par le larotrectinib. Le TRO désigne la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), selon la version 1.1 des critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides (RECIST) et l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (CEI). Le délai médian global avant l'atteinte du TRO est de 1,84 mois (fourchette de 0,92 à 14,55) et le pourcentage de patients dont le délai de réponse est d'au plus deux mois est de 81 %. On note une hétérogénéité importante de l'activité antitumorale du larotrectinib dans les différents sièges tumoraux et une incertitude substantielle quant à l'ampleur du taux de réponse observé et des effets à long terme du larotrectinib sur la survie et la qualité de vie des patients. Cependant, le Comité reconnaît que les tumeurs porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* sont rares, ce qui rend la collecte des données particulièrement difficile; par conséquent, le petit nombre de patients dans les études contribue à l'incertitude des données cliniques disponibles pour évaluer les effets du larotrectinib. Le fardeau de la maladie est souvent important chez les patients admissibles au larotrectinib et ces derniers n'ont pas d'autres options de traitements. Comme la réponse au traitement par le larotrectinib varie considérablement selon les différents sièges tumoraux, le CEEP évalue les données probantes disponibles d'une perspective histogénétique. Le CEEP conclut que les bénéfices observés pour certains types de tumeurs surpassent l'absence de données cliniques irréfutables pour d'autres types de tumeurs. Le larotrectinib pourrait aussi répondre aux besoins des patients qui n'ont pas d'autres options de traitements efficaces et qui souhaitent avoir un traitement qui maîtrise les symptômes de la maladie et la maladie elle-même, possède un profil d'effets toxiques maîtrisables et est relativement facile à administrer.

Au prix indiqué, le larotrectinib n'est pas rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement aux traitements de référence actuels. Afin qu'il soit rentable, une réduction du coût du larotrectinib de plus de 90 % est nécessaire et cela suppose que le payeur public n'assumera aucun coût servant à déterminer l'admissibilité au traitement des patients présentant des mutations de fusion d'un gène *NTRK*. Si le payeur public assume les coûts servant à déterminer l'admissibilité au traitement des patients, alors le larotrectinib ne serait pas rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ, quel qu'en soit le prix. De plus, l'ACMTS n'est pas en mesure de pallier de nombreuses limites du modèle du promoteur. Par conséquent, il

est possible que d'autres limites existent au-delà de celles relevées, ce qui peut mener à une sous-estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) réel du larotrectinib.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>1. Les patients doivent présenter les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. fusion d'un gène <i>NTRK</i> sans mutation de résistance acquise connue</p> <p>1.2. tumeur solide inopérable métastatique ou localement avancée</p> <p>1.3. un bon état fonctionnel correspondant aux caractéristiques ci-dessous :</p> <p>1.3.1. indice fonctionnel ECOG de 0 à 2 (adultes)</p> <p>1.3.2. indice fonctionnel ECOG de 0 à 3 (enfants)</p>	<p>Les essais pivots admettent des patients présentant des tumeurs métastatiques ou localement avancées et connaissant une rechute ou une progression de la maladie à la suite d'un traitement à action générale de référence, ou qui auraient besoin d'une intervention chirurgicale entraînant une morbidité importante, et des patients pour qui aucun traitement de référence n'existe. L'essai LOXO-TRK-14001 est mené auprès d'adultes de 18 ans et plus ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins; l'essai SCOUT est mené auprès d'enfants de 1 mois à 21 ans ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins; et l'essai NAVIGATE est mené auprès de patients de 12 ans et plus ayant un indice fonctionnel ECOG de 3 ou moins (ou l'équivalent chez les enfants).</p>
<p>2. Tous les traitements de référence disponibles pour ce siège tumoral doivent avoir été utilisés et avoir échoué, et l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie doivent mener à une morbidité importante.</p>	<p>Cette condition reflète les critères d'admissibilité des essais pivots.</p>
<p>3. Le traitement par le larotrectinib ne doit pas être offert aux patients présentant l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes :</p> <p>3.1. métastases au cerveau symptomatiques;</p> <p>3.2. maladie cardiovasculaire instable;</p> <p>3.3. incapacité à arrêter le traitement par un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP3A4 avant le début du traitement.</p>	<p>Cette condition reflète les critères d'admissibilité des essais pivots.</p>
<b>Renouveau</b>	
<p>4. Le traitement par des cycles supplémentaires de larotrectinib devrait être permis à moins que l'une des éventualités suivantes ne survienne :</p> <p>4.1 progression de la maladie à l'examen radiographique;</p> <p>4.2 effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles le retraitement par le larotrectinib des patients dont la maladie a progressé après le traitement est efficace.</p> <p>Les patients qui ne sont pas en mesure de terminer le traitement par le larotrectinib en raison des effets toxiques inacceptables ne pourraient probablement pas recevoir d'autres traitements par le larotrectinib.</p>
<p>5. L'évaluation du renouvellement du larotrectinib devrait être fondée sur un examen radiographique (tomodensitométrie ou IRM) tous les trois à quatre mois durant la première année après l'instauration du traitement. Les suivis peuvent ensuite être plus espacés selon le jugement clinique.</p>	<p>Les évaluations de suivi à long terme ont été effectuées tous les 3 mois (<math>\pm</math> 1 mois) dans les trois essais LOXO. De plus, cet intervalle est fréquemment utilisé pour l'évaluation et la surveillance radiographique en oncologie.</p> <p>Pour les patients ayant une réponse soutenue au larotrectinib, l'augmentation de l'intervalle entre les examens d'imagerie serait acceptable d'après le jugement clinique pour éviter l'exposition aux rayonnements.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Cessation</b>	
6. Il faut arrêter le traitement par le larotrectinib si l'une des situations suivantes se présente : 6.1 progression de la maladie à l'examen radiographique; 6.2 effets toxiques inacceptables; 6.3 apparition de réactions indésirables qui ne se résorbent pas après quatre semaines d'interruption du médicament.	Ces conditions correspondent aux critères utilisés dans les essais pivots pour déterminer si le traitement par le larotrectinib devrait être arrêté, et correspondent également aux instructions des monographies.
<b>Prescription</b>	
7. Le larotrectinib devrait seulement être prescrit par un clinicien ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la maladie chez les patients présentant des fusions d'un gène <i>NTRK</i> .	Cette condition est nécessaire pour que le larotrectinib soit utilisé de manière adéquate et seulement chez les patients admissibles.
8. Le larotrectinib devrait seulement être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant l'expérience de l'utilisation des antinéoplasiques.	Cette condition est nécessaire pour que le larotrectinib soit utilisé de manière efficace et à ce que les patients reçoivent des soins optimaux.
9. Le larotrectinib doit être administré en monothérapie.	L'analyse groupée de trois essais pivots utilise les données de patients ayant reçu le larotrectinib en monothérapie.
10. La posologie du larotrectinib doit être comme suit : 10.1. 100 mg (dose orale) deux fois par jour chez les personnes ayant une SC $\geq 1$ m <sup>2</sup> , ou 10.2. 100 mg/m <sup>2</sup> (dose orale) deux fois par jour chez les enfants ayant une SC < 1 m <sup>2</sup>	Ces conditions correspondent aux régimes posologiques utilisés dans les études pivots.
<b>Prix</b>	
11. Une réduction du prix est nécessaire.	Si un test de dépistage de la fusion d'un gène <i>NTRK</i> est nécessaire pour déterminer l'admissibilité, alors il n'y a pas de prix auquel le larotrectinib pourrait être considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.  Si le coût du test de dépistage est exclu du coût total du traitement, alors une réduction du prix du larotrectinib de plus de 90 % est nécessaire afin qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *NTRK* = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; SC = surface corporelle.

## Guide de mise en œuvre

### 1. Test visant à déterminer la présence d'une fusion d'un gène *NTRK*

Puisque la confirmation de la présence d'une fusion d'un gène *NTRK* est une condition du remboursement du larotrectinib, le test de dépistage de *NTRK* devrait être effectué au moment du diagnostic ou en traitement de première intention. Cependant, le CEEP note que le test de dépistage de *NTRK* n'est pas utilisé dans l'ensemble des programmes publics de médicaments et des agences de lutte contre le cancer au Canada. Si un test de dépistage de *NTRK* est nécessaire pour déterminer l'admissibilité, alors il n'y a pas de

prix auquel le larotrectinib pourrait être considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. Le CEEP discute de méthodes de dépistage de *NTRK* couramment utilisées dans la pratique actuelle. Cependant, il note que comme ces méthodes évoluent rapidement, au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement, les autorités de la santé pourraient devoir envisager une approche commune pour déterminer leur stratégie de dépistage de *NTRK* afin d'assurer un accès équitable aux patients et la rentabilité du médicament (p. ex. par une évaluation des technologies de la santé au sujet test diagnostique compagnon).

## 2. Collecte de données additionnelles

Étant donné la rareté des fusions d'un gène *NTRK* dans de nombreuses tumeurs solides avancées, les autorités de la santé pourraient envisager de collaborer avec le promoteur pour recueillir des données concrètes additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité chez ces patients.

## Points de discussion

- Les résultats de l'analyse groupée de l'efficacité, qui comprend les données des essais LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15003 (SCOUT) et LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE), évaluent les effets du larotrectinib chez les adultes et les enfants présentant des tumeurs solides métastatiques ou avancées autres que du système nerveux central (SNC) (ePAS4; date de fin de la collecte des données : juillet 2019; N = 164). Le traitement par le larotrectinib est associé à un TRO de 73 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 65 % à 79 %) dans un groupe composé d'adultes et d'enfants présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques avec fusion d'un gène *NTRK*; 49 % des patients ont atteint une RP, 19 % une RC et 5 % une RC pathologique. De plus, l'analyse groupée de l'efficacité mise à jour (ePAS5; date de fin de la collecte des données : juillet 2020; N = 192) révèle des résultats semblables, avec un TRO de 72 % (IC à 95 % de 65 % à 79 %); 23 % des patients ont atteint une RC et 7 % une RC pathologique.
- Le CEEP discute des résultats d'une analyse groupée distincte (cohorte SAS3; date de fin de la collecte des données : juillet 2019) qui comprend 24 patients atteints d'une tumeur primaire du SNC. Selon l'évaluation du chercheur, le TRO est de 21 % (IC à 95 % de 7 % à 42 %); 8 % des patients ont atteint une RC et 13 % ont atteint une RP confirmée. À la plus récente date de fin de la collecte des données de juillet 2020, le TRO est de 24 % (IC à 95 % de 11 % à 42 %); 9 % des patients ont atteint une RC et 15 % une RP.
- Le CEEP discute des résultats de trois autres analyses fournies par le promoteur en réponse à des préoccupations soulevées par le CEEP dans sa recommandation de 2019 concernant l'hétérogénéité inhérente parmi les types de tumeurs, ainsi que l'hétérogénéité des patients compris dans les essais susmentionnés, et l'absence de groupe comparateur. Ces analyses comprennent un modèle hiérarchique bayésien, une analyse de permutation, et une analyse de l'indice de modulation de la croissance (IMC) intrapersonne. Les résultats de l'analyse de l'IMC intrapatient atténuent les préoccupations concernant l'hétérogénéité entre les patients en raison de l'absence de témoins. Cependant, aucune des autres analyses n'appuie l'efficacité uniforme du larotrectinib dans tous les types de tumeurs.
- Les résultats de quatre études dans le monde réel comportant des tailles d'échantillons importantes appuient l'oncogénicité et l'exclusivité mutuelle de la fusion de *NTRK* dans



certains cancers, mais qui ne montrent aucune augmentation ni réduction de la survie globale (SG) ou de la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un cancer avec fusion d'un gène *NTRK*.

- Dans leurs commentaires à l'ACMTS, les groupes de patients indiquent un besoin non comblé dans le traitement des adultes et des enfants présentant des tumeurs avec fusion d'un gène *NTRK* qui n'ont pas d'options satisfaisantes et qui sont affaiblis par les traitements actuels (intervention chirurgicale, radiothérapie ou chimiothérapie). Ces patients tireraient profit d'un traitement moins effractif et moins toxique. Le larotrectinib correspond aux valeurs des patients en ce sens qu'il améliore la maîtrise des symptômes et de la maladie, a un profil d'effets toxiques maîtrisables et est facile à administrer par voie orale.
- Le CEEP discute des implications d'une approche histagnostique d'un point de vue de l'évaluation des technologies de la santé et note que les données probantes disponibles appuient l'activité antitumorale, mais avec un degré variable de réponse selon les types de tumeurs. Certains types de tumeurs sont sous-représentés dans la population de l'analyse groupée en raison de la rareté des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*, ce qui entraîne des intervalles de confiance larges et une plus grande incertitude quant à l'ampleur du bénéfice du larotrectinib pour tous les sièges tumoraux. Cependant, le CEEP convient que l'analyse par sous-groupes selon le type de tumeur est exploratoire et donc non inférentielle.
- Les taux de réponse globale groupés soumis sont élevés pour les tumeurs solides porteuses de *NTRK* autres que du SNC, alors que les résultats sur la SG et la SSP sont difficiles à interpréter en raison des limites méthodologiques du regroupement de populations de patients ayant une répartition de la survie variée et des données immatures sur la survie. Comme le TRO n'est pas un substitut validé pour la SG et la SSP dans la plupart des types de tumeurs, les effets à long terme du larotrectinib demeurent incertains.
- Des aspects éthiques découlent des différences entre les types de tumeurs pertinents pour les questions d'équité, notamment les variations de la fréquence des fusions d'un gène *NTRK* parmi les types de tumeurs, l'intention de traitement dans laquelle le larotrectinib est utilisé, l'ampleur des besoins non comblés (p. ex. cancers pédiatriques, éviter les interventions chirurgicales invalidantes) et le rapport cout/efficacité. Le CEEP convient que les décideurs doivent tenir compte de ces différences afin d'aborder l'accessibilité et les disparités en santé, et de favoriser la santé individuelle et publique. Le CEEP discute des conséquences éthiques et sociales du fondement d'une décision de financement public sur des données probantes limitées provenant d'essais en cours qui se concentrent sur le rôle de mutation oncogène activatrice d'un biomarqueur et des enjeux méthodologiques entourant les données probantes soumises.
- Divers éléments concernent la rareté de la maladie, les valeurs des patients et le besoin non comblé exprimé par les groupes de patients et de cliniciens, et des incertitudes entourent les données probantes disponibles. Le CEEP convient que la recommandation de remboursement devrait concerner tous les patients présentant des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*.
- Le CEEP reconnaît qu'il est nécessaire de déterminer la présence de la fusion d'un gène *NTRK* avant d'entamer un traitement par le larotrectinib. Il ajoute qu'il serait préférable que les autorités compétentes disposent des tests de dépistage des mutations de gènes *NTRK* au moment du diagnostic afin de pouvoir prendre en charge autant les patients que l'impact budgétaire d'une recommandation de remboursement. Comme le dépistage est un domaine qui évolue rapidement, les cliniciens experts suggèrent d'élaborer un algorithme de dépistage mis à jour régulièrement. Au moment de mettre en œuvre le

remboursement du larotrectinib, les autorités de la santé pourraient devoir envisager une approche commune pour déterminer leur stratégie de dépistage de *NTRK* au moyen d'une évaluation d'une technologie de la santé supplémentaire des tests diagnostiques compagnons et des algorithmes de dépistage afin d'assurer un accès équitable et rapide au dépistage et au traitement.

- Le rapport cout/efficacité du traitement comporte une hétérogénéité importante selon les sièges tumoraux en raison des différences des comparateurs, des effets cliniques et de la prévalence d'une mutation de *NTRK*. En raison de la rareté de la mutation de *NTRK* dans certains cancers, le simple test de détermination de l'admissibilité des patients entraînerait des couts importants. Le rapport cout/efficacité pourrait être amélioré et l'impact budgétaire réduit si le larotrectinib était restreint à certaines populations de patients.

## Contexte

Cette nouvelle présentation concernant le larotrectinib fait l'objet d'une indication par Santé Canada dans le traitement des tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale risque d'entraîner une morbidité grave, chez l'adulte ou l'enfant pour lequel il n'y a pas d'options de traitements satisfaisantes. Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif des gènes *NTRK 1, 2* et *3*, administré par voie orale. Il est offert en capsules de 25 mg et de 100 mg (sous forme de sulfate de larotrectinib) et en solution buvable de 20 mg/ml (sous forme de sulfate de larotrectinib); la posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour chez les adultes ou de 100 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, pour un maximum de 100 mg par dose chez les enfants de 1 mois à 18 ans, pris par voie orale jusqu'à ce que le patient ne tire plus de bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables.

## Historique de l'examen du médicament

La revue systématique originale du larotrectinib par l'ACMTS comprenait une analyse groupée de trois essais à groupe unique et en mode ouvert sur le larotrectinib (LOXO-TRK-14001, un essai de prolongation et d'augmentation de la dose de phase I mené auprès d'adultes; SCOUT, un essai de phase I/II chez les enfants; et NAVIGATE, un essai panier de phase II mené chez les adultes et les adolescents) menés auprès d'adultes et d'enfants présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques. Au total, 122 patients étaient inclus dans la présentation originale, dont la date de fin de la collecte des données était le 30 juillet 2018. Selon les données probantes, le CEEP n'a pas recommandé le remboursement du larotrectinib dans le traitement des adultes et des enfants présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*. Le CEEP avait formulé cette recommandation pour les raisons ci-dessous :

- Il n'était pas certain que le larotrectinib procurait un bénéfice clinique net comparativement aux traitements offerts dans cette indication ou au traitement symptomatique optimal. Bien que le CEEP avait noté que le traitement par le larotrectinib semblait associé à une activité antitumorale, le Comité avait conclu qu'il y avait une incertitude importante concernant l'ampleur du bénéfice clinique du larotrectinib étant donné l'hétérogénéité

des patients dans les essais inclus et les analyses groupées, l'incapacité à interpréter la variation des résultats selon le type de tumeur, l'absence de données probantes permettant de déterminer si la fusion d'un gène *NTRK* est une mutation oncogène activatrice sans égard au type de tumeur (histoagnostique), et l'absence de données probantes historiques sur les résultats des traitements déjà offerts aux patients présentant une fusion d'un gène *NTRK*. Les données probantes disponibles sur les résultats importants à la prise de décision, comme la SG et la SSP, étaient impossibles à interpréter étant donné l'hétérogénéité des tumeurs dans la population de patients. Le CEEP avait conclu que le larotrectinib correspondait aux valeurs des patients en se fondant sur son activité antitumorale, son profil d'effets toxiques maîtrisables et sa facilité d'administration par voie orale.

- Le Comité ne pouvait se prononcer quant au rapport coût/efficacité du larotrectinib en 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 groupées, hétérogénéité qui créait une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice clinique.

Cette nouvelle présentation se fonde sur les plus récentes données d'essais cliniques sur le larotrectinib, les cohortes d'analyse primaire élargie 4 et 5 (ePAS4 et ePAS5, comprenant respectivement 164 et 192 patients) et la cohorte d'analyse de la tumeur primaire du SNC (SAS3, N = 24 et SAS3 New, N = 33), qui fournissent des données plus matures sur un plus grand nombre de patients et avec un suivi plus long (15 juillet 2019 pour l'ePAS4 et la SAS3, et juillet 2020 pour l'ePAS5 et la SAS3 New). Trois autres analyses ont été soumises en réponse à la préoccupation de l'ACMTS concernant l'hétérogénéité des patients dans les essais cliniques. Finalement, plusieurs études dans le monde réel ont été soumises à titre de données probantes à l'appui pour pallier les incertitudes associées à l'oncogénicité et à l'évolution naturelle du larotrectinib dans la présentation originale.

## Résumé des données probantes

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de l'analyse groupée de trois études cliniques à groupe unique et à mode ouvert menées auprès d'adultes et d'enfants présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques;
- la perspective des patients recueillie par des groupes de défense des intérêts des patients, soit Cancer pulmonaire Canada, le Réseau canadien du cancer du sein, Cancer Colorectal Canada, la Sarcoma Cancer Foundation of Canada et le Réseau canadien des survivants du cancer (qui a fourni un document collectif avec l'Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network [Ac2orn], le Colorectal Cancer Resource and Action Network [CCRAN] et le GIST Sarcoma Life Raft Group Canada [LRGC]);
- les avis de cinq cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement des tumeurs solides avancées ou métastatiques;
- les avis de neuf groupes de cliniciens, soit Advanced Thyroid Cancer; le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network avec le conseil consultatif médical de Cancer colorectal Canada et d'autres cliniciens traitant les cancers gastro-intestinaux; le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux d'Action Cancer

Ontario/Santé Ontario; le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la tête, du cou et de la glande thyroïde d'Action Cancer Ontario/Santé Ontario; le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon et du thorax d'Action Cancer Ontario/Santé Ontario; le Pediatric Oncology Group of Ontario; le Pediatric Oncology Group; et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau d'Action Cancer Ontario/Santé Ontario;

- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Observations des patients

Au total, cinq groupes de patients ont fourni des commentaires aux fins de cette présentation, dont Cancer pulmonaire Canada, le Réseau canadien du cancer du sein, Cancer Colorectal Canada, la Sarcoma Cancer Foundation of Canada et le Réseau canadien des survivants du cancer (qui a fourni un document collectif avec Advocacy for Ac2orn, le CCRAN et le GIST Sarcoma LRGC). La perspective des patients a été recueillie au moyen de sondages, d'entretiens, de revues de la littérature et lors de divers événements pour les patients. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les tumeurs porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* ont généralement un mauvais pronostic, puisque la plupart des patients obtiennent leur diagnostic à un stade avancé ou sont atteints d'une forme rare ou virulente de cancer. Il existe un besoin non comblé de traitements ciblés visant la fusion de *NTRK* ayant un meilleur profil d'innocuité et d'efficacité que les traitements classiques.
- La plupart des patients ont un succès sous-optimal avec les traitements classiques, qui sont associés à des effets secondaires importants et qui ne ciblent pas la fusion de *NTRK*.
- Les patients s'attendent à ce qu'un nouveau traitement procure une maîtrise de la maladie, prolonge leur survie, améliore leur qualité de vie et ait des effets toxiques minimes et tolérables. Les patients désirent ardemment un traitement qui cible spécifiquement la mutation *NTRK* sous-jacente et qui limiterait le ciblage non spécifique des autres tissus et organes.

## Essais cliniques

La nouvelle présentation sur le larotrectinib est fondée sur une analyse groupée de trois essais à groupe unique, en mode ouvert et multicentriques en cours menés auprès d'adultes et d'enfants présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques : LOXO-TRK-14001 (phase I), LOXO-TRK-15003/SCOUT (phase I/II) et LOXO-TRK-15002/NAVIGATE (essai panier de phase II). L'analyse groupée est mise à jour périodiquement avec des données révisées, des tailles d'échantillons plus importantes et des suivis plus longs. La nouvelle présentation est fondée sur les cohortes regroupées suivantes, ayant comme date de fin de la collecte des données le 15 juillet 2019 : ePAS4 (n = 164 patients avec fusion d'un gène *NTRK* dont la tumeur primaire est autre que du SNC), SAS3 (n = 24 patients avec tumeurs primaires porteuses de *NTRK*), patients inclus dans les analyses de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (n = 126 patients avec tumeurs solides primaires autres que du SNC et porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*; 74 adultes, 24 enfants de 2 ans et plus, et 28 nourrissons de moins de 2 ans) pour l'efficacité; et une cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose chez les patients atteints de cancers porteurs d'une fusion de *TRK* (n = 196 patients présentant un cancer avec fusion de *TRK*) et une cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose dite globale (n = 238 patients présentant un cancer avec ou sans fusion de *TRK*). De plus, une nouvelle date de fin de la collecte des données de juillet 2020 a été utilisée pour créer quatre cohortes mises à jour : ePAS5 (n = 192 patients, la cohorte la plus à jour et ayant le plus grand nombre

de patients et de données de suivi, qui est une mise à jour de la cohorte ePAS4), SAS3 New (n = 33, une mise à jour de la date de fin de la collecte des données précédente), la cohorte d'innocuité pour le cancer porteur d'une fusion de *NTRK* (n = 260, une mise à jour de la cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose indiquée sur l'étiquette pour le cancer porteur d'une fusion de *TRK*), et la cohorte d'innocuité globale (n = 331, une mise à jour de la cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose indiquée sur l'étiquette globale).

La plupart des patients dans l'analyse groupée sont traités par une dose biquotidienne de 100 mg de larotrectinib par voie orale (pour les personnes ayant une SC d'au moins 1 m<sup>2</sup>) ou une dose biquotidienne de 100 mg/m<sup>2</sup> par voie orale pour les enfants ayant une SC de moins de 1 m<sup>2</sup>. Les données sur la répartition des patients sont disponibles pour la cohorte ePAS4 seulement, dans laquelle 72 patients sur 164 ont arrêté le traitement (45,1 %), la plupart en raison de la progression de la maladie (23,8 %). Comme les essais comportent un seul groupe, l'analyse groupée ne contient pas de comparateur actif, et aucun essai utilisant un comparateur actif n'a répondu aux critères de l'examen, bien que la rareté de la fusion de *NTRK* entraîne des défis pratiques et éthiques pour mener un essai clinique randomisé avec un traitement de référence établi. Une incertitude importante concernant les résultats de l'analyse groupée est causée par la mixité de la population qui combine diverses histologies tumorales; cependant, certains types de tumeurs sont sous-représentés. Par conséquent, le caractère généralisable des conclusions sur la population regroupée demeure incertain pour les différents types de tumeurs.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici : le TRO, le délai de réponse (DÉR), la durée de la réponse (DuR), la SSP, la SG et la QVLS évaluée au moyen du questionnaire Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ C-30) et de la version 4.0 de l'échelle Generic Core de la qualité de vie des enfants (PedsQL). Le critère d'évaluation principal dans les trois essais et l'analyse groupée est le TRO, défini comme étant la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), selon les critères RECIST pour les tumeurs solides ou les critères pour les tumeurs du SNC de l'évaluation de la réponse en neurooncologie.

## Efficacité

**TRO** : Dans la cohorte ePAS4, le TRO évalué par un CEI est de 73 % (IC à 95 % de 65 % à 79 %); 19 % des patients ont atteint une RC, 5 % ont atteint une RC pathologique et 49 % ont atteint une RP. De manière semblable dans la cohorte d'analyse ePAS5, le TRO est de 72 % (IC à 95 % de 65 % à 79 %); 23 % des patients ont atteint une RC et 7 % ont atteint une RC pathologique.

Parmi les patients présentant une tumeur du SNC, le TRO évalué par le chercheur est de 21 % (IC à 95 % de 7 % à 42 %) dans la cohorte SAS3; 8 % des patients ont atteint une RC, 13 % ont atteint une RP confirmée, et le taux de maîtrise de la maladie est de 63 %. Dans la cohorte SAS3 New, le TRO est de 24 % (IC à 95 % de 11 % à 42 %); 9 % des patients ont atteint une RC et 15 % ont atteint une RP.

La fourchette du TRO dans les différents sous-groupes varie grandement, bien que les analyses par sous-groupes soient non inférentielles et présentées de manière descriptive. On remarque parmi les divers types de tumeurs que le TRO varie de 0 % (IC à 95 %, non estimé) pour l'appendice, le pancréas et les voies biliaires (chacun avec au plus 2 patients) à 100 %

(IC à 95 % de 40 % à 100 %) pour la tumeur stromale gastro-intestinale (avec 4 patients). Bien qu'elle soit non inférentielle, la large fourchette du TRO, ainsi que l'IC à 95 % associé dans les différents types de tumeurs, rendent le TRO difficilement interprétable pour chaque type de tumeur individuelle.

**DÉR** : Dans la cohorte ePAS4, le DÉR médian est de 1,84 mois (minimum de 0,92 mois; maximum de 14,55 mois). Le pourcentage de patients dont le DÉR est d'au plus 2 mois est de 81 % (96/119). Dans la cohorte SAS3, le DÉR médian est de 1,82 mois (fourchette de 0,99 à 3,75) et 67 % des patients ont obtenu une réponse en moins de 2 mois.

**DuR** : Dans la cohorte ePAS4, la DuR médiane est non estimable (NE) (IC à 95 % de 27,6 mois à NE) après un suivi médian de 15,7 mois (Q1 à Q3 : 6,6 mois à 24,8 mois). Cependant, dans la cohorte ePAS5, la DuR médiane est de 34,5 mois (IC à 95 % de 27,6 à 54,7) avec un suivi médian de 20,3 mois (Q1 à Q3 : données ND). Dans la cohorte SAS3, la DuR médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % de 3,8 mois à NE) après un suivi médian de 5,3 mois (Q1 à Q3 : 3,6 à 10,1 mois).

**SSP** : Dans la cohorte ePAS4, la SSP médiane est de 33,4 mois (IC à 95 % de 19,3 mois à NE) après un suivi médian de 14,0 mois (Q1 à Q3 : 7,9 mois à 26,6 mois). Dans la cohorte ePAS5, après un suivi médian de 22,1 mois (Q1 à Q3 : données ND), la SSP médiane est de 33,4 mois (IC à 95 % de 22,5 à 43,5). Dans la cohorte SAS3, la SSP médiane est de 11,0 mois (IC à 95 % de 5,4 à NE) après un suivi médian de 5,6 mois (Q1 à Q3 : 3,6 à 13,1). Dans la cohorte SAS3 New, la SSP médiane est de 18,3 mois (IC à 95 % de 6,7 à NE) après un suivi médian de 16,5 mois.

**SG** : Dans la cohorte ePAS4, la SG médiane est non estimable (IC à 95 % de 44,4 mois à NE) et 85 % des patients étaient en vie après un suivi médian de 15,8 mois (Q1 à Q3 : 9,3 mois à 28,8 mois). Dans la cohorte SAS3, la SG médiane est non estimable (IC à 95 % de 9,4 mois à NE), avec un suivi médian de 6 mois. Avec la nouvelle date de fin de la collecte des données, la SG est toujours non estimable pour les cohortes ePAS5 et SAS3 New.

**QVLS** : Les résultats sur la QVLS sont seulement mesurés dans les essais SCOUT et NAVIGATE. Chez les adultes et les enfants, les proportions de patients ayant un score de QVLS au-dessus de la normale/normal et sous la normale sont déterminées au départ et à l'atteinte de la meilleure réponse au moyen de l'échelle de santé globale (ESG) QLQ-C30 de l'EORTC et du score total au PedsQL. L'ESG QLQ-C30 de l'EORTC moyenne pour la population américaine générale (63,9) moins 10 points (la différence minimale importante estimée, ou DMI) a été utilisée pour déterminer les catégories de score normal/au-dessus de la normale (53,9 ou plus) et sous la normale (moins de 53,9) pour les adultes. Le score moyen au questionnaire PedsQL autodéclaré et déclaré par personne interposée pour les enfants américains en bonne santé (85,0) moins 4,5 points (la DMI estimée) a été utilisé pour déterminer les catégories de score normal/au-dessus de la normale (80,5 ou plus) et sous la normale (moins de 80,5) pour les enfants de 2 ans et plus. La DMI indiquée par le promoteur pour le score total au PedsQL chez les enfants de moins de 2 ans est de 7,2 points.

Des 52 adultes ayant une ESG normale/au-dessus de la normale au départ, 98 % sont demeurés dans cette catégorie à l'atteinte de la meilleure réponse, et des 22 patients ayant une ESG sous la normale au départ, 9 % sont demeurés dans cette catégorie et 91 % ont amélioré leur ESG à normale/au-dessus de la normale. Des 9 enfants de 2 ans et plus ayant un score total au PedsQL normal/au-dessus de la normale au départ, 100 % sont demeurés dans cette catégorie à l'atteinte de la meilleure réponse, et des 15 patients ayant un score

total sous la normale au départ, 33 % sont demeurés dans cette catégorie et 67 % ont amélioré leur score à normal/au-dessus de la normale. Les données ne sont pas disponibles pour les enfants de moins de 2 ans.

Comparativement aux valeurs de départ, la moyenne de la meilleure variation au score total (écart type) est de 17,5 (20,0) pour les adultes, de 20,7 (17,2) pour les enfants de 2 ans et plus et de 12,0 (13,8) pour les enfants de moins de 2 ans. Les variations excèdent la DMI déterminée par le promoteur (et appuyée par des sources documentaires) pour les instruments respectifs; 10 points pour l'ESG QLQ-C30 de l'EORTC chez les adultes, 4,5 points pour le score total au PedsQL chez les enfants de 2 ans et plus et 7,2 points pour le même score chez les enfants de moins de 2 ans. Parmi les patients (ou les parents et les aidants) ayant répondu à leur questionnaire respectif (74 adultes, 24 enfants de 2 ans et plus et 28 enfants de moins de 2 ans), 59 % des adultes, 79 % des enfants de 2 ans et plus et 57 % des enfants de moins de 2 ans ont présenté une amélioration au meilleur score après le début de l'étude correspondant ou supérieure à la DMI estimée. Parmi les patients dont il est possible d'évaluer l'amélioration soutenue (c.-à-d. ayant une évaluation de départ et au moins 2 évaluations par la suite, ampleur non définie), l'amélioration a été soutenue pendant au moins deux cycles consécutifs chez 47 % des adultes, 75 % des enfants de 2 ans et plus et 43 % des enfants de moins de 2 ans; l'amélioration a été soutenue jusqu'à la fin des évaluations respectivement chez 30 %, 50 % et 29 % des patients.

### Effets néfastes (innocuité)

La majorité des événements indésirables (EI) déclarés dans l'analyse groupée sont de grade 1 ou 2, les plus courants étant les élévations du taux de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) et du taux de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT), la toux, la constipation, les étourdissements, la fatigue, la nausée, les vomissements, la pyrexie et l'anémie. Des EI de grade 3 ou 4 associés au traitement sont survenus chez au plus 15 % des patients, les plus courants étant l'anémie, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques (SGPT et SGOT) et la diminution de la numération des neutrophiles. Des interruptions du traitement par le larotrectinib ou des modifications de la dose attribuables au traitement sont survenues chez 19 % des patients de la cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose composée de patients présentant un cancer avec fusion de *TRK* (n = 196) et chez 21 % des patients de la cohorte d'analyse de l'innocuité de la dose dite globale (n = 238), alors que l'abandon du larotrectinib en raison d'événements indésirables apparus au traitement, sans égard à l'attribution, est survenu respectivement chez 5 % et 8 % des patients des cohortes d'innocuité. Les résultats sont semblables dans les nouvelles cohortes d'innocuité portant sur les cancers avec fusion de *NTRK* (N = 260) et globales (N = 331).

Dans l'ensemble, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS conviennent que l'innocuité et la tolérabilité du larotrectinib sont acceptables et que le larotrectinib entraîne peu d'effets toxiques importants. De plus, la disponibilité d'un traitement oral est souhaitée étant donné que la plupart des autres traitements requièrent une intervention chirurgicale effractive ou une administration par voie intraveineuse. De plus, les patients souhaitent avoir une préparation en comprimés et sous forme liquide qui facilite le dosage chez les jeunes enfants, ainsi que chez les adultes qui ont de la difficulté à déglutir en raison de la nature de leurs tumeurs ou des répercussions d'un traitement antérieur.

### Données probantes indirectes (le cas échéant)

Le promoteur n'a pas soumis de comparaison de traitements indirecte (CTI) et aucune CTI pertinente n'a été trouvée dans la documentation.

### Autres données probantes pertinentes

Le promoteur a soumis trois analyses pour pallier les sources d'hétérogénéité en utilisant les données disponibles, soit le modèle hiérarchique bayésien (MHB), l'analyse de permutation et l'analyse de l'IMC intrapersonne. Les deux premières tentent de quantifier l'hétérogénéité et d'en tenir compte dans le TRO par rapport au siège tumoral et à l'étude, tenant possiblement aussi compte des autres différences histologiques, alors que la troisième tente d'atténuer l'absence de groupes témoins et donc l'hétérogénéité entre les participants en raison de l'histologie, du siège tumoral ainsi que de nombreux autres facteurs, en utilisant le délai avant la progression ou le délai avant l'échec du traitement (DAET) individuel d'un traitement antérieur pour le comparer à la SSP avec le dernier traitement par le larotrectinib.

L'analyse du MHB, bien qu'elle ait été effectuée adéquatement, est présentée comme un moyen de tenir compte de l'hétérogénéité du TRO par rapport au type de tumeur plutôt que comme un moyen de l'examiner. Le MHB révèle clairement l'hétérogénéité par rapport aux types de tumeurs et aucune autre analyse n'est présentée pour montrer que cette hétérogénéité peut s'expliquer par les caractéristiques des patients qui ne concernent pas le type de tumeur, comme les caractéristiques ajustées dans l'analyse de l'IMC. L'analyse du MHB ne fournit pas de données probantes qui appuient l'analyse combinée des données pour l'approbation dans tous les types de tumeurs. L'analyse de permutation ne semble pas fournir d'autres données probantes qui appuient ou rejettent le regroupement de toutes les données dans une seule analyse, puisque la répartition présentée par rapport à tous les sous-groupes peut seulement être un artefact des plus petits groupes ayant un TRO plus faible et des plus grands groupes ayant un TRO plus élevé. De plus, dans ces analyses, on utilise le TRO plutôt que la SSP ou la SG comme critère d'évaluation. Par conséquent, cela ne répond pas à la question la plus pertinente de l'effet sur la survie, puisque le TRO n'est pas nécessairement un substitut acceptable à la SSP ou à la SG pour tous les types de tumeurs, les participants ou les traitements.

L'analyse de l'IMC intrapatient fournit les meilleures données probantes selon lesquelles le larotrectinib est efficace chez différents types de patients. Si les hypothèses sous-jacentes à cette analyse sont valides, alors cette analyse aide à atténuer les préoccupations concernant l'hétérogénéité des patients en raison de l'absence de témoins. Cependant, on ne sait pas avec certitude si les hypothèses nécessaires tiennent et on manque d'information sur la manière dont le critère d'évaluation a été calculé et sur l'analyse effectuée qui soulève davantage de questions sur les résultats. De plus, cette analyse n'aborde pas directement les enjeux d'hétérogénéité par rapport aux types de tumeurs. Cela est particulièrement manifeste, puisque la plupart des types de tumeurs ayant un TRO très faible ne sont pas inclus dans l'analyse de l'IMC. Aucune des analyses ne fournit de données probantes robustes selon lesquelles le larotrectinib est aussi actif dans ces petits groupes définis par types de tumeurs.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le niraparib est offert en capsules de 100 mg au prix indiqué de 209,35 \$. À la dose recommandée chez l'adulte de 100 mg deux fois par jour et chez l'enfant de 100 mg/m<sup>2</sup> deux



fois par jour (jusqu'à un maximum correspondant à la dose adulte) en cycles de 28 jours continus, le cout par cycle est de 11 724 \$ chez l'adulte et de 8 207 \$ chez l'enfant.

Comparativement à la présentation antérieure du promoteur sur le larotrectinib, cette nouvelle présentation fournit des analyses stratifiées selon d'autres types de tumeurs, les données cliniques utilisées pour orienter l'analyse pharmacoéconomique sont plus matures, le cout du larotrectinib est réduit de 34,7 % et les données cliniques utilisées pour orienter l'analyse comprennent des patients présentant d'autres types de tumeurs.

Le promoteur soumet une analyse cout/utilité comparant le larotrectinib aux traitements qui représentent le traitement symptomatique optimal actuel pour chaque siège tumoral évalué. Un modèle à survie partitionnée est présenté; il comprend trois états mutuellement exclusifs, soit « sans progression », « progression » et « décès ». Le temps passé dans chacun des états est fondé sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP. Les courbes de SSP et de SG pour le larotrectinib sont fondées sur les données des essais cliniques sur le larotrectinib. Les courbes de SSP et de SG pour les groupes comparateurs sont dérivées au moyen d'estimations provenant de sources documentaires. Dans l'analyse du promoteur, les patients du groupe du larotrectinib ont reçu le traitement jusqu'à la progression de la maladie. Conformément au schéma posologique du larotrectinib, la durée du cycle du modèle est de sept jours. Le promoteur présente les résultats par siège tumoral, ainsi qu'en analyse groupée. Pour l'analyse groupée, le promoteur suppose une combinaison pondérée des couts actualisés et des résultats sur la survie actualisés associés aux options de traitement symptomatique optimal de 11 sièges tumoraux (CPNPC, cancer du SNC/gliome, sarcome des tissus mous [STM] autres que les tumeurs stromales gastro-intestinales [TSGI] chez l'adulte, STM de type TSGI chez l'adulte, STM chez l'enfant, cancer de la thyroïde, cancer colorectal, cancer des glandes salivaires, cholangiocarcinome, mélanome, carcinome mammaire sécrétoire, et cancer du pancréas) pour créer un seul groupe comparateur. La pondération a été déterminée en partie d'après la répartition des types de tumeurs dans l'essai sur le larotrectinib.

L'ACMTS relève des limites importantes :

- L'analyse groupée masque la variabilité de l'efficacité comparative et du rapport cout/efficacité du larotrectinib entre les sièges tumoraux. L'analyse groupée ne représente pas l'hétérogénéité de la réponse, de la SSP ou de la SG observée dans les courbes de survie de Kaplan-Meier stratifiées. L'établissement d'une moyenne entre les comparateurs dont les couts et l'efficacité varient masque les populations de patients, les contextes ou les conditions selon lesquels le larotrectinib pourrait être rentable ou non rentable.
- L'analyse stratifiée est présentée pour sept sous-types de cancers chez l'adulte alors que le remboursement est demandé pour tous les cancers chez l'adulte. Pour certains sièges tumoraux représentés par au plus cinq patients, le promoteur suppose que l'efficacité différentielle et le rapport cout/efficacité différentiel sont représentés par d'autres types de tumeurs sans justification clinique.
- On sous-estime les couts servant à déterminer l'admissibilité des patients porteurs de mutations de fusion de *NTRK*. Le promoteur suppose que les patients seraient principalement identifiés au moyen d'une immunocytochimie; cependant, les cliniciens experts de l'ACMTS affirment l'immunocytochimie pour la détection des mutations de fusion de *NTRK* est en développement et non validée cliniquement en ayant une précision du test connue pour tous les types de tumeurs.

- L'analyse du promoteur extrapole les courbes de SSP et de SG sans supposer de diminution du traitement, ce qui mène à une analyse représentant très peu l'incertitude entourant les résultats à long terme, soit après la période d'observation des données des essais cliniques.
- Les coûts indiqués par le promoteur ne sont pas majorés au niveau auquel il affirme qu'ils le sont; ainsi, les coûts associés à l'utilisation des soins de santé non liés au cancer sont exclus.
- Le promoteur n'adopte pas d'horizon temporel de la vie entière contrairement aux recommandations des lignes directrices de l'ACMTS.

L'ACMTS a procédé à une nouvelle analyse pour tenter de résoudre plusieurs des principales limites du modèle du promoteur. La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend une extrapolation plus plausible de la SSP et de la SG à long terme; augmente l'incertitude de la SSP et de la SG conformément aux petites tailles des échantillons pour chaque sous-type de patients; intègre une hypothèse d'absence de bénéfice du traitement attendu pour les sous-types de patients dont les données observationnelles représentent au plus cinq patients (qui n'ont tous pas été modélisés par le promoteur); et intègre les coûts différentiels du dépistage au moyen du séquençage de nouvelle génération pour déterminer l'admissibilité des patients.

Dans cette nouvelle analyse, l'intégration des coûts servant à déterminer l'admissibilité des patients présentant des mutations de fusion de *NTRK* a mené à un RCED pour le larotrectinib de 929 434 \$ l'AVAQ comparativement au traitement symptomatique optimal pour tous les types de tumeurs (analyse groupée). Cependant, l'analyse groupée masque l'hétérogénéité du rapport coût/efficacité entre chaque indication. Parmi les sièges tumoraux, le RCED du larotrectinib, lorsqu'il inclut les coûts servant à déterminer l'admissibilité des patients, varie de 183 055 \$ l'AVAQ chez l'adulte atteint d'un STM excluant les TSGI à 203 383 \$ l'AVAQ chez l'enfant atteint d'un fibrosarcome infantile et à 818 375 \$ l'AVAQ chez le patient atteint d'un CPNPC. Pour certains cancers, le larotrectinib est à la fois cliniquement et économiquement inférieur, c'est-à-dire que le traitement de rechange est moins cher et procure, en moyenne, un bénéfice clinique plus grand que le larotrectinib. Pour certains sièges tumoraux dont les tailles des échantillons sont petites, on ne sait pas si le larotrectinib procure un bénéfice clinique net en raison du manque de données probantes. Pour certains types de cancers, comme le mélanome, aucune réduction du prix ne rendra le larotrectinib rentable puisque l'élément qui influe le plus sur les résultats est l'incertitude du bénéfice clinique. Dans un contexte où le dépistage par séquençage de nouvelle génération n'est pas effectué systématiquement, les coûts servant à déterminer l'admissibilité des patients dominent les coûts du traitement du larotrectinib, ce qui mène à une situation où aucune réduction du prix du médicament ne rendrait le larotrectinib rentable. L'exclusion du coût du test de dépistage réduit le RCED groupé à 426 077 \$ l'AVAQ; dans ce scénario, la rentabilité à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ ne peut être obtenue qu'avec une réduction du prix de plus de 90 %.

Il est important de noter que l'ACMTS n'est pas en mesure de pallier les limites émergent de la complexité excessive du modèle du promoteur. L'ACMTS n'est donc pas en mesure de valider les calculs présentés dans le modèle et il est possible que d'autres limites existent au-delà de celles présentées, ce qui pourrait mener à une sous-estimation du RCED réel du larotrectinib.

## Date de la première réunion : Le 15 avril 2021

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

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Valerie McDonald.

**Absences** : Aucune.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

## Date de la réunion de reconsidération : Le 11 août 2021

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

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Valerie McDonald.

**Absences** : Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.