

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Entrectinib (Rozlytrek)

Indication : Dans le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques présentant une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine kinase de la neurotrophine) chez l'adulte, y compris en présence de métastases au cerveau, en l'absence de mutation de résistance acquise connue et d'options de traitement adéquates.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation : 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 chez un 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.

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 Rozlytrek?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rozlytrek dans le traitement des tumeurs solides extracrâniennes inopérables, localement avancées ou métastatiques présentant une fusion d'un gène *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) sans mutation de résistance acquise connue, chez l'adulte, y compris en présence de métastases au cerveau, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Rozlytrek devrait seulement être remboursé pour traiter le patient chez qui tous les traitements de référence visant le siège tumoral actuel ont échoué, et qui peut tolérer le traitement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Rozlytrek ne doit être utilisé qu'en monothérapie, et le traitement ne doit pas être amorcé chez des patients ayant une tumeur primaire au SNC ou ayant déjà reçu un inhibiteur de *NTRK*.

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

Des données probantes montrent que Rozlytrek 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. À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Rozlytrek ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire. Selon les prix courants accessibles au public, Rozlytrek devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 154 000 000 \$ au cours des 3 prochaines années si les coûts du test de dépistage sont inclus. Si ces derniers sont exclus, l'impact budgétaire chute à environ 31 000 000 \$ au cours des 3 prochaines années.

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, dont les sarcomes, les cancers du sein, des voies biliaires, du pancréas, du poumon, du cerveau, des glandes salivaires et de la glande thyroïde ainsi que les cancers colorectaux et gynécologiques.

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

Il n'y a pas de traitements efficaces contre les tumeurs solides intracrâniennes avancées ou métastatiques présentant une fusion d'un gène *NTRK* chez l'adulte chez qui tous les traitements de référence visant le siège tumoral actuel ont échoué. Les autorités de la santé pourraient devoir envisager une approche commune pour déterminer leur stratégie de dépistage de la fusion d'un gène *NTRK* afin d'assurer un accès équitable aux patients.

Combien coûte Rozlytrek?

Le traitement par Rozlytrek devrait coûter environ 8 008 \$ par patient pour chaque cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'entrectinib dans le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques présentant une fusion d'un gène *NTRK* chez l'adulte, y compris en présence de métastases au cerveau, en l'absence de mutation de résistance acquise connue, seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Une analyse groupée de 3 essais en mode ouvert et à groupe unique (N = 121 et N = 193 respectivement pour les populations d'efficacité et d'innocuité) montre que les adultes atteints de tumeurs solides extracrâniennes (excluant ceux ayant des tumeurs primaires au SNC) avec fusion d'un gène *NTRK* traités par l'entrectinib obtiennent un taux de réponse objective (TRO) cliniquement important de 61,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 51,9 % à 69,9 %). Le délai de réponse médian est de 1 mois (IC à 95 % de 0,9 à 1,0) et la durée de réponse (DR) médiane est de 20 mois (IC à 95 % de 13,0 à 38,2). Chez les patients ayant des métastases au SNC au début de l'étude (N = 19), le TRO intracrânienne est de 52,6 % (IC à 95 % de 28,9 % à 75,6 %), avec une DR intracrânienne médiane de 17,2 mois (IC à 95 % de 7,4 à non estimable [NE]). On note une hétérogénéité importante de l'activité antitumorale de l'entrectinib 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 médicament sur la survie et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients. Cependant, le Comité reconnaît que les tumeurs présentant 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 de l'entrectinib.

Le fardeau de la maladie est souvent important chez les patients admissibles à l'entrectinib et ces derniers n'ont pas d'autres options de traitements. Bien que la réponse au traitement par l'entrectinib varie considérablement selon les différents sièges tumoraux, le CEEP évalue les données probantes disponibles d'une perspective histagnostique. Le CEEP conclut que les bénéfices observés dans certains types de tumeurs l'emportent sur l'absence de données cliniques irréfutables relativement à d'autres types de tumeurs. L'entrectinib pourrait aussi répondre aux besoins des patients qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques efficaces puisqu'il maîtrise les symptômes de la maladie et la maladie elle-même, qu'il possède un profil d'effets toxiques maîtrisables et qu'il est relativement facile à administrer.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour l'entrectinib et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'entrectinib est de 1 272 991 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement aux traitements de référence pour tous les types de tumeurs pertinents. Ce RCED n'inclut pas le coût du test de dépistage ni le coût des traitements additionnels si l'entrectinib échoue. Si les coûts du test de dépistage sont inclus, alors le RCED augmente à 16 746 589 \$ par AVAQ gagnée. À ces RCED, l'entrectinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada. Une réduction de prix est donc nécessaire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Les patients présentent tous les éléments suivants :</p> <p>1.1. tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques, y compris les métastases au cerveau;</p> <p>1.2. fusion d'un gène <i>NTRK</i>;</p> <p>1.3. absence de mutation de résistance acquise connue;</p> <p>1.4. bon indice fonctionnel.</p>	<p>L'indication approuvée pour l'entrectinib est limitée aux adultes présentant des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques n'ayant pas d'options de traitement satisfaisantes.</p> <p>L'admission aux études pivots sur l'entrectinib est limitée aux patients ayant un bon indice fonctionnel (indice fonctionnel ECOG ≤ 2).</p>	<p>Les tests de dépistage des fusions d'un gène <i>NTRK</i> ne sont pas utilisés dans l'ensemble des régimes publics d'assurance médicaments et des agences de lutte contre le cancer au Canada. Cependant, comme ces méthodes évoluent, 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 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 du test diagnostique compagnon).</p>
2. Le remboursement est limité aux adultes (≥ 18 ans et plus).	L'utilisation de l'entrectinib chez les enfants n'est pas approuvée au Canada.	—
3. Tous les traitements de référence disponibles pour ce siège tumoral ont été utilisés et ont échoué.	L'indication approuvée par Santé Canada pour l'entrectinib est limitée aux patients n'ayant aucune option de traitement satisfaisante.	—
4. L'entrectinib n'est pas remboursé chez les patients présentant des tumeurs primaires au SNC, mais peut être offert aux patients ayant des métastases au SNC maîtrisées ou asymptomatiques.	L'indication approuvée par Santé Canada pour l'entrectinib exclut les patients ayant des tumeurs primaires au SNC, mais inclut les patients ayant des tumeurs solides extracrâniennes avec des métastases au SNC.	—
5. L'entrectinib n'est pas remboursé chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un inhibiteur de NTRK.	<p>Les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de NTRK sont exclus des études pivots sur l'entrectinib.</p> <p>Les données probantes sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité de l'utilisation séquentielle de l'entrectinib ou du larotrectinib après la progression de la maladie survenant durant l'un ou l'autre de ces traitements.</p>	—
Renouveau		
<p>6. L'évaluation du renouvellement de l'entrectinib devrait être fondée sur un examen radiographique (TDM ou IRM) :</p> <p>6.1 tous les trois à quatre mois durant la première année après l'instauration du traitement;</p>	Cet intervalle est fréquemment utilisé pour l'évaluation et la surveillance radiographique en oncologie. Pour les patients ayant une réponse soutenue à l'entrectinib, l'augmentation de l'intervalle entre les examens d'imagerie serait	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6.2 les suivis peuvent ensuite être plus espacés selon le jugement clinique.	acceptable d'après le jugement clinique pour éviter l'exposition aux rayonnements.	
Cessation		
7. Le remboursement cesse dans les éventualités suivantes : 7.1 progression de la maladie à l'examen radiographique; 7.2 apparition d'effets toxiques inacceptables.	Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles le retraitement par l'entrectinib est efficace chez les patients dont la maladie a progressé après le traitement.	—
Prescription		
8. L'entrectinib 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 permet de s'assurer que l'entrectinib est utilisé dans un milieu de soins adéquat.	—
9. L'entrectinib est administré en monothérapie et non pas en association avec d'autres anticancéreux à action générale.	Les données issues des essais sont utilisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib en monothérapie.	—
Prix		
10. Le prix est réduit.	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 l'entrectinib pourrait être considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. Cela suppose qu'un séquençage de nouvelle génération doit être effectué pour déterminer l'admissibilité à l'entrectinib, et que ce test n'aurait pas été effectué autrement. Si le coût du test de dépistage est exclu du coût total du traitement, alors une réduction du prix de l'entrectinib d'au moins 82 % est nécessaire afin qu'il puisse être considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. Une réduction du prix plus importante pourrait être nécessaire selon les traitements qui sont déplacés et si des coûts associés à des traitements subséquents sont défrayés après le traitement par l'entrectinib.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	Aucune des données probantes présentées ne laisse croire que l'entrectinib améliore davantage l'état de santé des patients que les autres inhibiteurs de NTRK. Par conséquent, le prix de l'entrectinib ne doit pas dépasser celui des autres inhibiteurs de NTRK afin d'en assurer la rentabilité.	
Faisabilité de l'adoption		
11. La faisabilité de l'adoption est abordée.	<p>Au prix soumis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'impact budgétaire attendu de l'entrectinib est supérieur à 40 000 000 \$ la troisième année, lorsqu'on tient compte du coût du test de dépistage de la fusion d'un gène <i>NTRK</i>. • Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS. 	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NTRK = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité examine l'entrectinib à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9,3,1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#) (lien en anglais). Étant donné la rareté et la gravité de la maladie, et l'absence d'options de rechange cliniquement efficaces, le Comité conclut qu'à la lumière des données probantes disponibles, il est raisonnable de penser que l'entrectinib pourrait réduire substantiellement la morbidité ou la mortalité associées aux cancers avec fusion d'un gène *NTRK*.
- Le CEEP note une incertitude concernant l'intention de traitement la plus appropriée pour l'entrectinib et recommande le remboursement de l'entrectinib chez les patients chez qui tous les traitements de référence disponibles pour ce siège tumoral ont été utilisés et ont échoué. L'indication approuvée par Santé Canada pour l'entrectinib est actuellement limitée aux patients « n'ayant aucune option thérapeutique satisfaisante »; cependant, il n'existe pas de définition officielle permettant d'identifier ces patients.
- Dans leurs commentaires à l'ACMTS, les groupes de patients indiquent un besoin non comblé dans le traitement des adultes présentant des tumeurs avec fusion d'un gène *NTRK* qui n'ont pas d'options satisfaisantes. Ces patients tireraient profit d'un traitement moins toxique et moins effractif. L'entrectinib correspond aux valeurs des patients en ce sens qu'il améliore la maîtrise des symptômes, maîtrise la maladie, a un profil d'effets toxiques maîtrisables et est facile à administrer par voie orale.

- En ce qui concerne de nombreux sièges tumoraux, y compris ceux ayant une faible incidence de fusion d'un gène *NTRK*, le séquençage de nouvelle génération ne fait pas partie de la pratique clinique. 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 des fusions du gène *NTRK* afin d'assurer un accès équitable aux patients et la rentabilité du médicament.
- Le CEEP discute des analyses pharmacoéconomiques et note que l'accès élargi au test de dépistage de la fusion d'un gène *NTRK* représenterait un coût substantiel pour le système de soins de santé. En incluant le coût de ce test, l'ACMTS estime que l'impact budgétaire triennal du remboursement de l'entrectinib serait aussi élevé que 154 018 431 \$ (en ne supposant aucun déplacement des autres traitements).
- On observe une hétérogénéité importante du rapport coût/efficacité du traitement selon les sièges tumoraux en raison des différences relatives aux comparateurs, aux effets de la réponse au traitement, à la survie et à la prévalence de la fusion d'un gène *NTRK*. En raison de la rareté de ces fusions dans certains cancers plus courants, le simple test de détermination de l'admissibilité des patients entraînerait des coûts importants. Le rapport coût/efficacité pourrait être amélioré et l'impact budgétaire réduit si l'entrectinib était restreint à certaines populations de patients.
- Les données probantes disponibles appuient l'activité antitumorale, bien qu'on observe des degrés variés de réponse parmi les différents types de tumeurs inclus dans l'analyse groupée. Certains types de tumeurs sont sous-représentés dans la population de l'analyse groupée en raison de la rareté des tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK*, ce qui entraîne des intervalles de confiance larges et une plus grande incertitude quant à l'ampleur du bénéfice de l'entrectinib pour tous les sièges tumoraux. Cependant, le CEEP convient que les analyses par sous-groupes selon le type de tumeur sont exploratoires et donc non inférentielles.
- Le CEEP discute des résultats d'une analyse intrapersonne réalisée à l'aide de l'indice de modulation de la croissance (IMC) qui laissent croire que le délai avant la progression de la maladie est plus long chez les patients après l'amorce du traitement par l'entrectinib comparativement à leur dernier traitement. Selon ces résultats, il y aurait un effet antitumoral sur divers cancers; cependant, l'analyse comporte de nombreuses limites importantes qui empêchent de tirer des conclusions définitives concernant l'uniformité de l'efficacité de l'entrectinib.
- Les analyses de l'efficacité exploratoires du promoteur comparent les patients traités par l'entrectinib dans les essais cliniques aux patients recevant les traitements de référence issus de la base de données clinico-génomiques de Flatiron/FMI. Des limites importantes de cette analyse, notamment la petite taille de l'échantillon (c.-à-d. [redacted]) et l'hétérogénéité entre les groupes de traitement (p. ex., l'appariement est fondé sur [redacted] caractéristiques des patients), empêchent de tirer des conclusions fermes.
- Il n'y a pas suffisamment d'information sur l'effet de l'entrectinib sur la QVLS. Les analyses dans le programme de développement sont limitées par l'administration en mode ouvert du médicament, l'absence de groupe de comparaison, l'absence de test statistique, le taux élevé d'abandon aux dernières évaluations et la très petite taille de l'échantillon pour les instruments propres à la maladie (p. ex. cancer du poumon non à petites cellules [N = 12] et cancer colorectal métastatique [N = 7]).
- Le CEEP discute des événements indésirables associés à l'entrectinib et note la proportion relativement élevée de patients qui présente des troubles cognitifs dans l'analyse de l'innocuité groupée (27 % pour tous grades confondus; 4,5 % pour le grade ≥ 3). Dans la

monographie, on recommande d'informer les patients du risque de changements cognitifs et d'en surveiller les signes ainsi que d'autres événements au SNC durant le traitement par l'entrectinib. La monographie contient des recommandations sur l'interruption ou l'abandon du traitement à la suite d'événements cognitifs indésirables.

Contexte

L'entrectinib est un inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase A, B et C (TRKA, TRKB et TRKC) (codés respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*), du protooncogène tyrosine-protéine kinase ROS (ROS1; qui est codé par le gène *ROS1*) et de la kinase du lymphome anaplasique (ALK; codé par le gène *ALK*). L'entrectinib est indiqué dans le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques, y compris des métastases au cerveau, présentant une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue chez l'adulte lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. L'entrectinib a reçu un avis de conformité avec conditions (AC-C) de Santé Canada pour cette indication le 10 février 2020 en attendant les résultats permettant d'attester son bienfait sur le plan clinique. La demande de remboursement du promoteur porte sur cette indication.

La monographie stipule qu'un test validé est requis pour identifier les patients atteints de tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques, y compris des métastases au cerveau, présentant une fusion d'un gène *NTRK*. La présence d'une fusion d'un gène *NTRK* doit être établie avant l'amorce du traitement par l'entrectinib.

L'entrectinib est offert en gélules de 100 mg et de 200 mg. La posologie recommandée est de 600 mg administrée par voie orale, une fois par jour. À partir de la dose de départ de 600 mg une fois par jour, la dose peut être réduite deux fois au besoin pour maîtriser les événements indésirables (p. ex. d'abord à 400 mg une fois par jour puis à 200 mg une fois par jour). Selon la monographie, il est recommandé de traiter les patients jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation de l'entrectinib chez les enfants, et il n'y a pas de recommandations dans la monographie concernant la posologie chez cette population.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen clinique d'une analyse groupée de trois essais multicentriques à groupe unique menés en mode ouvert auprès d'adultes présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques : ALKA (phase I), STARTRK-1 (phase I) et STARTRK-2 (essai panier de phase II en cours); des études additionnelles sont incluses pour examiner les lacunes importantes dans les données probantes, notamment une comparaison indirecte de l'entrectinib et du larotrectinib, une comparaison intrapatient de l'entrectinib et des traitements comparateurs pertinents, et une comparaison de l'entrectinib et des traitements de référence.

- la perspective de patients recueillie par quatre groupes de défense des intérêts des patients : l'Ontario Lung Association, ou la Lung Health Foundation, Cancer pulmonaire Canada, Cancer Colorectal Canada et le Réseau canadien du cancer du sein;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations de trois cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques;
- les observations de cinq groupes de cliniciens, soit Cancer pulmonaire Canada et les comités consultatifs sur les médicaments contre les cancers pulmonaires, les cancers du sein, les cancers gastro-intestinaux et les cancers de la tête, du cou et de la thyroïde de Santé Ontario – Action Cancer Ontario;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- un examen des questions éthiques pertinentes liées à l'entrectinib relevées dans la documentation publiée.

Préoccupations éthiques

Le Comité examine la documentation sur les préoccupations éthiques concernant les traitements histogénétiques et l'évaluation de leur efficacité au moyen d'essais paniers, et l'utilisation du dépistage génétique (diagnostic compagnon ou autre) pour recenser les personnes atteintes de tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK* afin de cerner les préoccupations éthiques concernant l'utilisation de l'entrectinib.

- Les préoccupations éthiques cernées dans le contexte du dépistage génétique des tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK* incluent des questions concernant la validité et la pertinence de l'utilisation des tests génétiques pour détecter les fusions d'un gène *NTRK*, l'accessibilité ou la disponibilité de ces tests, et des facteurs à considérer à l'égard de l'allocation des ressources et des coûts du dépistage génétique.
- Les préoccupations éthiques ciblées concernant l'application d'essais paniers utilisant des protocoles maîtres pour évaluer l'efficacité des traitements histogénétiques incluent des contestations de leur validité scientifique et les risques excessifs potentiels pour les participants aux essais cliniques. Selon la documentation, la validité scientifique pourrait être affectée par l'utilisation d'hypothèses au sujet d'un traitement unique pour un biomarqueur unique dans des tumeurs qui peuvent avoir des aberrations moléculaires hétérogènes, l'absence de données comparatives, des préoccupations associées au biais de publication en raison des critères d'inclusion et d'exclusion en mode ouvert des protocoles maîtres, et la participation insuffisante aux essais ou la diversité insuffisante des participants aux essais. Les défis repérés en lien avec les risques excessifs potentiels pour les participants à la recherche dans les essais cliniques pertinents incluent les facteurs concernant l'équilibre entre les risques et les bienfaits et la capacité à obtenir un consentement éclairé valide.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Quatre groupes de défense des intérêts des patients ont fourni des commentaires aux fins du présent examen : l'Ontario Lung Association, ou la Lung Health Foundation, Cancer pulmonaire Canada, Cancer Colorectal Canada et le Réseau canadien du cancer du sein. Tous les groupes ont recueilli leurs renseignements au moyen de sondages. Les groupes de patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui prolongent la survie sans progression (SSP), retardent la progression de la maladie, soulagent les symptômes liés au cancer, améliorent la qualité de vie et s'accompagnent d'effets secondaires limités. Également, les patients souhaitent réduire les répercussions du cancer sur leur capacité à prendre soin de leurs enfants et de leurs personnes à charge, à continuer à travailler, à passer du temps avec leurs proches, à prendre part à des activités sociales, à voyager, à entretenir leurs amitiés et à pratiquer leurs loisirs. Comme les cliniciens qui ont fourni des commentaires à l'ACMTS, les groupes de patients soulignent l'accès inégal aux tests de dépistage des fusions d'un gène *NTRK* au Canada. Les patients soulignent leur désir que les tests de dépistage soient offerts plus tôt dans l'espoir d'éviter l'exposition à d'autres traitements possiblement moins efficaces et associés à davantage d'événements indésirables qu'un traitement ciblant le gène *NTRK*. Trois groupes de patients fournissent de l'information sur l'expérience positive de patients atteints de trois différents types de cancer, présentant tous une fusion d'un gène *NTRK*, ayant été traités par l'entrectinib.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Un panel de trois oncologues cliniciens du Canada a émis des observations aux fins de cet examen. Puisque l'entrectinib est approuvé pour une utilisation qui ne tient pas compte de l'histologie de la tumeur (à l'exception des tumeurs primaires au SNC), chacun des cliniciens de l'équipe d'examen a une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de différents types de tumeurs primaires. Les cliniciens estiment qu'il est difficile de décrire de façon exhaustive les besoins non comblés des patients qui pourraient être admissibles au traitement par l'entrectinib. Cela est dû à l'éventail de tumeurs solides avancées pouvant présenter des de fusion d'un gène *NTRK* et à la variabilité de la disponibilité et de l'efficacité des autres options de traitements. Cependant, ils conviennent que, dans le cas des tumeurs malignes solides métastatiques, presque tous les patients connaissent tôt ou tard une progression de la maladie avec les traitements actuellement disponibles, à l'exception possible de certains patients recevant une immunothérapie pour certains types de cancer.

Le bienfondé de recommander l'essai d'autres traitements avant l'amorce de l'entrectinib dépendra du sous-type de cancer et de l'efficacité du traitement de première intention. Comme l'ont mentionné les groupes de patients, les cliniciens experts conviennent que les traitements ciblant un gène *NTRK*, comme l'entrectinib, devraient être envisagés tôt dans le traitement des cancers avec fusion d'un gène *NTRK*. Cette affirmation est fondée sur les éléments suivants :

- l'entrectinib pourrait être associé à des taux de réponse plus élevés, avoir un meilleur profil d'innocuité et être mieux toléré que les options de traitement actuelles;
- à la lumière du mode d'action de l'entrectinib et des données probantes disponibles, les cliniciens experts croient que l'entrectinib serait efficace chez les patients atteints d'une

maladie avancée avec fusion d'un gène *NTRK*, sans égard au nombre de traitements reçus au préalable;

- les patients pourraient ne plus être aptes à recevoir un traitement à action générale après avoir reçu d'autres options de traitement (p. ex. en raison d'un mauvais indice fonctionnel);
- les mutations de fusion d'un gène *NTRK* peuvent être ciblées sur le plan clinique, et les lignes directrices consensuelles canadiennes privilégient l'utilisation des inhibiteurs de *NTRK* chez les patients présentant des tumeurs présentant une fusion d'un gène *NTRK*.

Les traitements ciblant le type de tumeur plutôt que la fusion d'un gène *NTRK* pourraient être moins efficaces et possiblement plus toxiques que les traitements ciblant *NTRK* (c.-à-d. l'entrectinib ou le larotrectinib), particulièrement pour les tumeurs pour lesquelles l'option de rechange est la chimiothérapie. Tous les cliniciens notent la variabilité importante dans l'accès au test de dépistage de la fusion d'un gène *NTRK* selon les sièges tumoraux et les différentes autorités sanitaires canadiennes. Un traitement ciblé, comme l'entrectinib, représenterait une option thérapeutique potentielle selon que le test de dépistage est effectué régulièrement et selon le moment choisi pour le test.

Chez les adultes, la réponse objective, la non-progression de la maladie, les améliorations à la capacité à pratiquer des activités rapportées par les patients, l'amélioration de la survie, la stabilisation, l'amélioration ou la réduction de la gravité des symptômes, et l'amélioration ou l'absence de détérioration de la qualité de vie seraient toutes considérées comme des résultats d'importance clinique. La réponse au traitement est habituellement évaluée tous les trois mois; cet intervalle peut être prolongé une fois que la réponse est établie ou que la rémission est atteinte. L'échec du traitement serait déterminé par la progression de la maladie, l'intolérance au traitement, la mauvaise qualité de vie (p. ex. mauvais indice fonctionnel) ou la demande du patient d'arrêter le traitement.

Groupes de cliniciens

Cinq groupes de cliniciens ont fourni des observations aux fins du présent examen, soit Cancer pulmonaire Canada et les comités consultatifs sur les médicaments contre les cancers pulmonaires, les cancers du sein, les cancers gastro-intestinaux et les cancers de la tête, du cou et de la thyroïde de Santé Ontario – Action Cancer Ontario. Les observations des groupes de cliniciens sont semblables à celles des cliniciens experts consultés par l'ACMTS concernant les besoins médicaux non comblés des adultes atteints de tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques, y compris ceux ayant des métastases au cerveau, présentant une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. Les groupes de cliniciens notent aussi que la place de l'entrectinib dans le traitement varierait selon le siège tumoral et la disponibilité d'autres traitements sécuritaires et efficaces, et le moment du test de dépistage de la fusion d'un gène *NTRK*. Les commentaires au sujet des paramètres d'évaluation importants, du moment et des critères de l'évaluation, et des critères d'abandon possibles sont les mêmes que ceux des experts consultés par l'ACMTS.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants

sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'entrectinib :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Les études pivots sur l'entrectinib incluent des patients ayant des métastases au SNC ayant déjà été traités ou asymptomatiques. Chez les patients ayant une tumeur solide présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> et des métastases au SNC, y a-t-il un inhibiteur de <i>NTRK</i> à privilégier (p. ex. larotrectinib ou entrectinib)?	Selon les données limitées disponibles, l'entrectinib pourrait avoir une meilleure pénétration dans le SNC et une activité intracrânienne prometteuse chez les patients ayant des métastases au cerveau. Cependant, des données additionnelles et un suivi à plus long terme seraient requis pour tirer toute conclusion concernant l'efficacité comparative de l'entrectinib et du larotrectinib chez les patients ayant des métastases au SNC.
Comment l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib se comparent-elles à celles du traitement symptomatique optimal chez les patients atteints de tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> chez qui tous les autres traitements ont échoué?	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les adultes atteints de tumeurs avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> traités par l'entrectinib ont un taux de réponse cliniquement important qui ne serait pas attendu chez les patients recevant le traitement symptomatique optimal, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données comparatives sur l'efficacité. L'entrectinib est associé à des effets toxiques maîtrisables. Les groupes de cliniciens et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS notent que l'entrectinib devrait être envisagé tôt dans le traitement d'un cancer présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> . Cette affirmation s'appuie sur le fait que la fusion d'un gène <i>NTRK</i> est le facteur oncogène dans ces tumeurs. Les traitements ciblant le type de tumeur plutôt que la fusion d'un gène <i>NTRK</i> pourraient être moins efficaces et possiblement plus toxiques que les traitements ciblant <i>NTRK</i> , particulièrement pour les tumeurs pour lesquelles l'option de rechange est la chimiothérapie.
Comment l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib se comparent-elles à celles des traitements à action générale actuels utilisés pour les tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> , sans égard à l'intention de traitement?	Les cliniciens s'attendent à ce que l'entrectinib agisse de manière semblable aux autres agents ciblant une histologie particulière (comme l'ALK ou le R-EGF). Cette opinion repose sur des données qui montrent que les patients atteints de cancers présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> n'obtiennent pas de meilleurs résultats que les patients dont la tumeur ne présente pas de telle mutation; sur les taux de réponse très élevés observés avec l'entrectinib et le larotrectinib en présence d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> ; et sur l'opinion et l'expérience de cliniciens experts qui reconnaissent que le TRO observé pour l'entrectinib et le larotrectinib surpasse les taux de réponse attendus avec les autres traitements à action générale visant les maladies avancées.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins sont admissibles aux essais pivots. L'admissibilité au traitement par l'entrectinib devrait-elle être limitée aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins?</p>	<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 pourraient être admissibles au traitement par l'entrectinib si l'oncologue est d'avis que les symptômes liés à la tumeur influent fortement sur l'indice fonctionnel. Cela se fonde sur le taux de réponse élevé, la durée des réponses, le délai médian avant la réponse (soit environ 1 mois) et le profil de toxicité favorable. Le CEEP reconnaît que certains facteurs, comme les symptômes liés à la tumeur, peuvent influencer sur la détérioration de l'indice fonctionnel du patient; cependant, l'admission aux essais cliniques sur l'entrectinib est limitée aux patients ayant un bon indice fonctionnel.</p>
<p>Comment pourrait-on définir adéquatement le sens de « sans options thérapeutiques satisfaisantes » pour les tumeurs solides non résecables localement avancées ou métastatiques avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> confirmée?</p>	<p>La définition de « sans options thérapeutiques satisfaisantes » dépend du siège tumoral et reflète l'éventail de traitements disponibles pour ces tumeurs (p. ex. certains patients n'ont pas d'autres options alors que d'autres peuvent avoir plusieurs options). L'affirmation « sans options thérapeutiques satisfaisantes » serait interprétée par les cliniciens comme étant un cas de traitement sous-optimal pour le patient relativement à l'atteinte des objectifs thérapeutiques (p. ex. améliorer la survie et l'intervalle sans maladie) ou serait associée à une mauvaise qualité de vie ou à des effets toxiques importants.</p>
<p>La demande de remboursement de l'entrectinib vise son utilisation chez les adultes ayant des tumeurs solides extracrâniennes seulement. Les enfants ne sont pas inclus dans la demande ni dans l'approbation de Santé Canada. Les patients ayant des tumeurs primaires solides au SNC sont également exclus de la demande. Existe-t-il des données probantes pouvant guider le recours à l'entrectinib dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • enfants atteints de tumeurs solides avec fusion d'un gène <i>NTRK</i>? • patients présentant une tumeur primaire au SNC avec fusion d'un gène <i>NTRK</i>? 	<p>La demande d'approbation réglementaire initiale du promoteur portait sur une indication qui incluait l'utilisation de l'entrectinib chez les enfants ainsi que chez les patients atteints de tumeurs primaires au SNC. Santé Canada n'a pas approuvé l'utilisation chez les enfants en raison du rapport bienfaits/risques négatif de l'entrectinib chez cette population, ni chez les patients atteints de tumeurs primaires au SNC en raison du manque de données appuyant l'efficacité de l'entrectinib pour les tumeurs primaires au cerveau.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Dans les essais STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA, les tumeurs sont évaluées durant le traitement au moyen d'une TDM ou d'une IRM à la fin du cycle 1 (4 semaines) et à la fin d'un cycle sur 2 par la suite (soit toutes les 8 semaines) ou lorsqu'une détérioration clinique est observée, et à la fin du traitement s'il n'y a pas eu d'évaluation dans les 4 semaines précédentes. Quelles sont les fréquences et les modalités cliniquement appropriées pour évaluer la réponse au traitement par l'entrectinib?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts consultés, le CEEP est d'avis qu'en ce qui concerne les résultats utilisés pour déterminer si le patient répond au traitement dans la pratique clinique, les mesures de l'efficacité thérapeutique typiques sont l'évaluation de la maladie au moyen d'examen d'imagerie transversale (IRM, TDM, TEP/TDM) pour évaluer la réponse selon les critères RECIST (pour les tumeurs solides) et les critères RANO (pour les tumeurs au SNC), l'amélioration des symptômes, la tolérabilité du traitement et le délai avant la progression. La réponse au traitement est habituellement évaluée tous les trois mois; une fois que la réponse est établie ou que la rémission est atteinte, cet intervalle peut être prolongé.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Cessation du traitement	
Les essais STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA permettent les réductions de doses en cas d'effets toxiques (jusqu'à un maximum de 2 réductions de doses) et l'interruption du traitement pendant un maximum de 28 jours en raison d'effets indésirables associés au traitement. Le traitement est arrêté si les symptômes ne se résorbent pas. Les paramètres d'interruption et d'arrêt du traitement utilisés dans ces essais sont-ils applicables à la pratique clinique?	La monographie de l'entrectinib contient des recommandations détaillées sur la prise en charge des événements indésirables qui requièrent une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement. Les cliniciens experts indiquent que cela reflète assez bien la façon dont les patients seraient pris en charge dans la pratique clinique.

ALK = kinase du lymphome anaplasique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRM = imagerie par résonance magnétique; NTRK = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; RANO = évaluation de la réponse en neurooncologie (de l'anglais *response assessment in neuro-oncology*); RECIST = critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides; R-EGF = récepteur du facteur de croissance épidermique; SNC = système nerveux central; TDM = tomodynamométrie; TEP = tomographie par émission de positons; TRO = taux de réponse objective

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La demande de remboursement de l'entrectinib est fondée sur une analyse groupée de trois essais multicentriques à groupe unique menés en mode ouvert auprès d'adultes présentant des tumeurs solides avancées ou métastatiques : ALKA (phase I), STARTRK-1 (phase I) et STARTRK-2 (essai panier de phase II en cours). L'évaluation primaire pour l'analyse groupée est fondée sur une date de fin de la collecte des données cliniques (DFCDC) du 31 mai 2018, qui a par la suite été mise à jour avec des tailles d'échantillon plus grandes et une durée de suivi plus longue (31 octobre 2018 et 31 août 2020). Le rapport de l'ACMTS reflète l'analyse la plus récente disponible (DFCDC : 31 août 2020).

L'analyse groupée pour la DFCDC du 31 août 2020 comprend les ensembles de données suivants :

- population *NTRK* évaluable pour l'innocuité (N = 193) : tous les patients atteints d'une tumeur avec fusion d'un gène *NTRK* ayant reçu au moins 1 dose d'entrectinib;
- population *NTRK* évaluable pour l'efficacité (N = 121; 98 % de STARTRK-2) : tous les patients ayant des tumeurs primaires extracrâniennes avec fusion d'un gène *NTRK* ayant reçu au moins 1 dose d'entrectinib, ayant une maladie mesurable au départ et suivis pendant au moins 12 mois;
- population *NTRK* évaluable pour l'efficacité ayant des métastases au SNC au départ (N = 19 d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant en insu [CEII]) : cette sous-population est utilisée pour les critères d'évaluation de l'« efficacité intracrânienne ».

Presque tous les patients de l'analyse groupée sont issus de l'essai STARTRK-2 dans lequel ils reçoivent l'entrectinib à la posologie recommandée dans la monographie canadienne (c.-à-d. à une posologie de départ de 600 mg une fois par jour, avec un maximum de 2 réductions de doses permises pour maîtriser les événements indésirables).

Les critères d'évaluation principaux dans l'analyse groupée sont le TRO, défini comme étant la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) comme étant la meilleure réponse globale selon les critères d'évaluation de la réponse au

traitement des tumeurs solides RECIST 1.1 et déterminée par un CEII; la DR et la meilleure réponse objective. Les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires dans l'analyse groupée sont le délai avant la réponse tumorale; le taux de bénéfice clinique, défini comme étant la proportion de patients obtenant une RC, une RP ou une maladie stable pendant au moins 6 mois; la SSP et la survie globale (SG). De plus, le promoteur a déterminé au préalable les critères d'évaluation de l'efficacité intracrânienne suivants, qui sont évalués dans le sous-ensemble groupé de patients ayant des métastases au SNC au départ : le TRO intracrânienne; la DR intracrânienne et la SSP intracrânienne. Les données sur la QVLS sont seulement évaluées dans l'essai STARTRK-2 et incluent la variation à partir du début de l'étude du score au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), le QLQ-LC13 de l'EORTC pour le sous-ensemble de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le QLQ-CR29 de l'EORTC pour le sous-ensemble de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

L'ensemble de l'analyse de la population *NTRK* évaluable pour l'efficacité (N = 121) est composé à 51,2 % de femmes et l'âge moyen des patients est de 55,9 ans (64,5 % des patients ont moins de 65 ans). L'indice fonctionnel ECOG de départ est de 0 chez 43,8 % des patients, de 1 chez 47,1 % des patients et de 2 chez 9,1 % des patients. La majorité des patients ont déjà reçu une certaine forme de traitement contre le cancer (n = 97; 80,2 %); 74 patients (61,2 %) ont déjà reçu une radiothérapie et 103 patients (85,1 %) ont été opérés pour leur cancer. Environ 30,6 % des patients n'ont jamais reçu de traitement anticancéreux à action générale. Quant à ceux en ayant déjà reçu, 28,9 % ont reçu 1 traitement, 21,5 % ont reçu 2 traitements, 9,9 % ont reçu 3 traitements et 5,8 % ont reçu 4 traitements à action générale. Le traitement anticancéreux à action générale antérieur le plus courant est la chimiothérapie (n = 88; 72,7 %), suivie du traitement ciblé (n = 24; 19,8 %), de l'immunothérapie (n = 13; 10,7 %) et de l'hormonothérapie (n = 10; 8,3 %).

Les types de tumeurs solides touchant au moins 5 % des patients sont le sarcome (n = 26; 21,5 %), le carcinome salivaire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires (n = 24; 19,8 %), le CPNPC (n = 22; 18,2 %), le cancer de la thyroïde (n = 13; 10,7 %), le cancer du côlon (n = 10; 8,3 %) et le cancer du sein (n = 7; 5,8 %). Presque tous les patients présentent des métastases au début de l'étude (96,7 %); les sièges métastatiques les plus courants sont les poumons (61,2 %) et les nœuds lymphatiques (55,4 %). Dix-neuf patients (17,2 %) ont des métastases au SNC au départ selon l'évaluation du CEII, et 17 patients (14,0 %) ont déjà reçu une radiothérapie du cerveau.

Efficacité

À moins d'avis contraire, les résultats en matière d'efficacité sont ceux de la DFCD de l'août 2020 :

TRO : Dans le sous-ensemble de patients *NTRK* évaluables pour l'efficacité, le TRO est de 61,2 % (IC à 95 % de 51,87 % à 69,88 %). Une RC ou une RP comme meilleure réponse objective est observée respectivement chez 15,7 % et 45,5 % des patients. Les estimations ponctuelles du TRO varient grandement selon le type de tumeur, et les intervalles de confiance reflètent un degré élevé d'incertitude pour de nombreux types. Au moins un patient présente une réponse au traitement pour chaque type de tumeur, à l'exception du neuroblastome (n = 1). Le TRO pour les populations des sous-groupes plus nombreux concorde généralement avec les résultats pour la population globale, bien qu'une proportion plus élevée de réponse tumorale soit observée chez les patients ayant un carcinome salivaire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires (20 sur 24; 83,3 % [IC à 95 % de 62,6 %

à 95,3 %]) et qu'une proportion plus faible soit observée chez ceux ayant un carcinome colorectal (2 sur 10; 20 % [IC à 95 % de 2,5 % à 55,6 %]).

TRO intracrânienne : Le TRO intracrânienne évalué par le CEII est de 52,6 % (IC à 95 % de 28,86 % à 75,55 %) chez tous les patients ayant une maladie au SNC au départ (10 patients sur 19 répondent au traitement) et de 63,6 % (IC à 95 % de 30,8 % à 89,1 %) chez ceux ayant une maladie mesurable au départ (7 patients sur 11 répondent au traitement). Une analyse par sous-groupes montre des résultats semblables pour ceux n'ayant pas reçu de radiothérapie au cerveau ou en ayant reçu une au moins 6 mois avant l'amorce du traitement (55,6 %; IC à 95 % de 21,2 % à 86,3 %; n = 9) et pour ceux ayant reçu une radiothérapie au cerveau dans les 6 mois précédant l'amorce du traitement par l'entrectinib (50,0 %; IC à 95 % de 18,7 % à 81,3 %; n = 10).

Délai avant la réponse tumorale : Le délai médian avant la réponse objective est de 1,0 mois (IC à 95 % de 0,9 à 1,0) pour la population globale et de 1,3 mois (IC à 95 % de 0,9 à 2,8) pour les patients ayant des métastases au SNC au départ.

DR : La DR parmi les patients répondant au traitement est de 20,0 mois (IC à 95 % de 13,0 à 38,2). Pour les patients présentant une RC ou une RP avec l'entrectinib, des réponses ayant duré au moins 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois sont observées respectivement chez 58 (78 %), 46 (62 %), 32 (43 %), 20 (27 %), 10 (14 %) et 4 (5 %) patients. La probabilité de survie sans événement est de 0,82 (IC à 95 % de 0,73 à 0,91) à 6 mois, de 0,66 (IC à 95 % de 0,55 à 0,77) à 12 mois, de 0,49 (IC à 95 % de 0,37 à 0,61) à 24 mois, et de 0,39 (IC à 95 % de 0,24 à 0,53) à 36 mois.

DR intracrânienne : La DR intracrânienne parmi les patients répondant au traitement est de 17,2 mois (IC à 95 % de 7,4 à non estimable [NE]) chez tous les patients ayant une maladie au SNC au départ et de 22,1 mois (IC à 95 % de 7,4 à NE) chez ceux ayant une maladie mesurable au départ.

Taux de bénéfice clinique : Le taux de bénéfice clinique est de 63,6 % (IC à 95 % de 54,8 % à 71,7 %).

SSP : La SSP médiane est de 13,8 mois (IC à 95 % de 10,1 à 19,9), et un total de 72 patients (59,5 %) présentent une progression de la maladie ou sont décédés à la DFCD du 31 août 2020. Les analyses par sous-groupes pour la SSP mises à jour ne sont pas rapportées pour la DFCD d'août 2020.

SSP intracrânienne : La SSP médiane est de 10,1 mois (IC à 95 % de 6,3 à 26,7) et un total de 13 patients (68,4 %) présentent une progression de la maladie au SNC ou sont décédés à la DFCD d'août 2020 (5 événements de progression de la maladie et 8 décès).

SG : La SG médiane est de 33,8 mois (IC à 95 % de 23,4 à 46,4) et un total de 49 patients (40,5 %) sont décédés à la DFCD d'août 2020. Chez les patients ayant des métastases au SNC au début de l'étude, la SG médiane est de 19,9 mois (IC à 95 % de 7,9 à NE) et 50,2 % des patients sont décédés à la DFCD d'août 2020.

Innocuité

Presque tous les patients dont la tumeur présente une fusion d'un gène *NTRK* connaissent au moins 1 événement indésirable (99,5 %); 46,1 % des patients connaissent au moins 1 événement indésirable grave; et 69,4 % des patients connaissent au moins 1 événement

indésirable de grade 3 ou supérieur. La proportion de patients connaissant un évènement indésirable menant à une interruption du traitement ou à une réduction de la dose est respectivement de 54,4 % et 26,9 %. La proportion de patients subissant un évènement indésirable entraînant l'abandon du traitement est de 14,5 %.

La monographie de l'entrectinib contient des recommandations détaillées sur la prise en charge des évènements indésirables qui requièrent une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les cliniciens experts indiquent que ces recommandations reflètent assez bien la façon dont les patients seraient pris en charge dans la pratique clinique. La monographie contient également une mise en garde dans un encadré noir mentionnant que le médicament peut causer une insuffisance cardiaque congestive et nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les patients seront probablement évalués et surveillés pour détecter les facteurs de risque et les symptômes associés à l'insuffisance cardiaque avant le traitement et lors des visites de suivi pendant le traitement. Dans l'ensemble, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS conviennent que l'innocuité et la tolérabilité de l'entrectinib sont raisonnables.

Évaluation critique

Validité interne

En raison de la rareté des cancers présentant une fusion d'un gène *NTRK*, le promoteur effectue des analyses groupées de l'efficacité et de l'innocuité aux fins de la soumission réglementaire et de la demande d'examen en vue du remboursement. Bien que les analyses groupées portent sur les patients de 3 essais, presque tous les patients proviennent de l'essai STARTRK-2 (98 % et 97 % respectivement dans les ensembles d'analyse de l'efficacité et de l'innocuité). Cela réduit l'incertitude potentielle pouvant découler de l'hétérogénéité entre les études (p. ex. les différences dans la méthodologie, les objectifs, les phases, les mesures des résultats et les critères d'admissibilité des études) qui avait préalablement été notée par l'ACMTS concernant le larotrectinib. Malgré l'utilisation d'analyses groupées, les échantillons pour chaque type de cancer sont trop petits, ce qui est prévisible en raison de la faible prévalence des fusions d'un gène *NTRK* (on compte moins de 10 patients pour 9 des 14 types de tumeurs), et les IC à 95 % en résultant sont trop larges pour évaluer l'uniformité de l'effet de l'entrectinib sur différents types de tumeurs.

L'efficacité est évaluée au moyen de critères employant un CEII pour les analyses primaires (les résultats évalués par le chercheur sont fournis à titre d'analyse de sensibilité); il s'agit d'une caractéristique importante de la méthodologie puisque les essais sont tous menés en mode ouvert et avec des groupes uniques. Le taux de maîtrise de la maladie (TMM), la SSP et la SG sont des critères d'évaluation importants pour l'évaluation de l'efficacité des traitements anticancéreux; cependant, il est impossible de les interpréter en l'absence de groupe témoin. De plus, certains critères d'évaluation de la survie (SSP, SG et DR) sont analysés au moyen de la méthode de Kaplan-Meier pour grouper les données des trois essais, ce qui pourrait être problématique puisque les méthodes d'analyse de la survie traditionnelles, comme les courbes de Kaplan-Meier, reposent sur l'hypothèse selon laquelle une seule répartition de la survie peut être utilisée pour estimer les résultats en matière de survie pour tous les patients inclus dans l'analyse. Cependant, comme il a été noté précédemment, le fait que presque tous les patients sont issus d'un seul essai (STARTRK-2) limite les préoccupations à l'égard de l'approche groupée pour les analyses de la survie. Les analyses de la QVLS sont menées pour un seul des essais (STARTRK-2) et sont limitées par l'administration en mode ouvert de l'entrectinib, l'absence de groupe de comparaison, l'absence de test statistique, et la petite

taille des échantillons pour les instruments propres à la maladie pour les patients atteints d'un CPNPC (N = 12) et d'un cancer colorectal métastatique (N = 7).

Validité externe

On considère que la population de patients dans l'analyse groupée reflète raisonnablement la population cible canadienne (c.-à-d. les adultes atteints de tumeurs solides extracrâniennes non résécables localement avancées ou métastatiques avec fusion d'un gène *NTRK*). Les types de tumeurs solides ne sont pas tous représentés dans l'analyse groupée et on compte moins de 10 patients pour la majorité des types de tumeurs, ce qui entraîne des IC larges au sein des analyses par sous-groupes et réduit la fiabilité de la généralisabilité des résultats. Les patients inclus dans l'analyse groupée ont un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2. Presque tous les patients de l'analyse groupée reçoivent l'entrectinib à la posologie recommandée dans la monographie canadienne (c.-à-d. à une posologie de départ de 600 mg une fois par jour avec un maximum de 2 réductions de doses permises pour maîtriser les événements indésirables).

Le promoteur n'effectue pas de comparaisons directes ou indirectes pour évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'entrectinib par rapport au larotrectinib ou à d'autres options thérapeutiques.

Comparaisons indirectes

Aucune étude ne compare directement l'entrectinib au larotrectinib chez les patients atteints de tumeurs avec fusion d'un gène *NTRK*. Le promoteur n'inclut pas de comparaison indirecte dans sa demande à l'ACMTS puisqu'il ne croit pas qu'il est possible d'effectuer de comparaison pertinente en raison des obstacles suivants : les fusions d'un gène *NTRK* sont seulement exprimées au plus dans 1 % de toutes les tumeurs solides; peu de patients sont admis aux essais; et les essais en cours sont à groupe unique, en mode ouvert et leurs populations sont dotées de caractéristiques de départ hétérogènes (p. ex. âge, indice fonctionnel ECOG, siège tumoral, présence de métastases au SNC). En l'absence de données probantes directes ou indirectes comparant l'entrectinib et le larotrectinib dans la demande, l'ACMTS effectue une recherche de la documentation pour cibler les comparaisons indirectes publiées pertinentes et relève une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) qui compare l'entrectinib et le larotrectinib chez les adultes atteints de tumeurs avec fusion d'un gène *NTRK*.

Description des études

Garcia-Foncillas et ses collègues (2022) ont effectué une CIAA pour comparer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib et du larotrectinib chez des adultes atteints de tumeurs avec fusion d'un gène *NTRK*. La CIAA est financée par le fabricant du larotrectinib; par conséquent, les données sur les patients sont disponibles pour ceux traités par larotrectinib, mais pas pour ceux traités par l'entrectinib. Les données utilisées pour l'entrectinib sont dérivées des premières DFCD (31 mai 2018 et 31 octobre 2018) dont les tailles d'échantillons sont plus petites que celle de la DFCD du 31 août 2020 incluse dans la demande soumise à l'ACMTS. Pour être inclus dans la CIAA, les patients doivent être adultes, présenter une fusion d'un gène *NTRK*, avoir un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins et n'avoir jamais reçu d'inhibiteur de *NTRK*. Les patients sont appariés selon les caractéristiques de départ suivantes : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'indice fonctionnel ECOG, le type de tumeur, la présence d'une maladie métastatique (par rapport à une maladie localement avancée, non résécable), le type de fusion d'un gène *NTRK*, les traitements à action générale antérieurs reçus pour la maladie métastatique, et les métastases au SNC.

Efficacité

Garcia-Foncillas et ses collègues (2022) indiquent que le larotrectinib est associé à une durée de SG (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,43; IC à 95 % de 0,23 à 0,83; $P < 0,05$) et à une DR (RRI = 0,49; IC à 95 % de 0,25 à 0,98; $P < 0,05$) statistiquement plus longues que l'entrectinib. Les auteurs ne rapportent aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la SSP (RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,42 à 1,03; $P = 0,07$) ni du TRO (différence de risques = 3,8; IC à 95 % de -11,7 à 19,3; $P = 0,63$). Les résultats sont semblables dans les analyses de sensibilité appliquant différentes spécifications pour la CIAA et utilisant une méthode de comparaison de traitements simulée.

Innocuité

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le larotrectinib et l'entrectinib en ce qui concerne les événements indésirables graves associés au traitement ou les événements indésirables associés au traitement menant à l'arrêt de ce dernier.

Évaluation critique

De nombreux détails importants sur la CIAA ne sont pas fournis dans l'étude publiée, ce qui limite la capacité à effectuer une évaluation critique. Cependant, la principale limite des résultats est issue de l'absence de comparateur commun; ainsi, l'inclusion de tous les facteurs pronostiques et de tous les modificateurs de l'effet serait nécessaire pour assurer l'objectivité des résultats. Par conséquent, en raison notamment de cette limite, aucune conclusion ferme fondée sur les résultats de cette CIAA ne peut être émise.

Analyse intrapersonne de l'indice de modulation de la croissance

Le promoteur fournit une comparaison intrapatient de l'efficacité tirée d'un essai à groupe unique sur l'entrectinib pour les indications histognotiques. L'objectif du promoteur est de générer et d'analyser des données probantes sur l'efficacité comparative de l'entrectinib en explorant le rôle de la comparaison intrapatient en remplacement du groupe de comparaison traditionnel.

Populations et méthodes

Des analyses sont effectuées sur les données issues de l'essai STARTRK-2 recueillies de façon rétrospective afin de générer des comparaisons intrapatient. Trois cohortes de patients sont formées en se fondant sur le traitement à action générale reçu préalablement pour leur maladie métastatique et sur la présence ou l'absence de progression documentée.

- Cohorte ayant connu une progression documentée lors d'un traitement antérieur : patients ayant reçu au moins un traitement à action générale pour la maladie métastatique avant d'amorcer l'entrectinib et ayant présenté une progression de la maladie clairement documentée lors du plus récent traitement antérieur, tel que relevé dans les formulaires de présentation de cas électroniques.
- Cohorte n'ayant pas connu de progression documentée pendant un traitement antérieur : patients ayant reçu au moins un traitement à action générale pour la maladie métastatique avant d'amorcer l'entrectinib et n'ayant pas présenté de progression de la maladie documentée lors du plus récent traitement antérieur. Cette cohorte comprend des patients ayant arrêté le traitement antérieur en raison d'effets toxiques, de l'achèvement du traitement ou d'autres motifs.

- Cohorte n'ayant pas reçu de traitement antérieur : patients n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur pour la maladie métastatique avant d'amorcer l'entrectinib, bien qu'ils puissent avoir reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur.

L'analyse porte sur un total de 71 patients évaluable pour l'efficacité ayant une maladie présentant une fusion d'un gène *NTRK* admis à l'essai STARTRK-2 jusqu'au 30 avril 2018 (date de fin de la collecte de données : 31 octobre 2018). De ces 71 patients, 51 ont reçu un traitement à action générale avant d'amorcer l'entrectinib (38 ont présenté une progression de la maladie documentée durant leur plus récent traitement à action générale antérieur, alors que ce ne fût pas le cas pour 13 patients) et 20 patients n'en ont pas reçu. Parmi ceux ayant déjà reçu un traitement à action générale, 21 patients (41,2 %) ont reçu 1 traitement, 20 patients (39,2 %) ont reçu 2 traitements et 10 patients (19,6 %) ont reçu au moins 3 traitements antérieurs. Les schémas thérapeutiques varient grandement parmi les patients ayant un même type de tumeurs et entre les types. Les types de tumeurs les plus courants sont le sarcome (22,5 %), le CPNPC (16,9 %), le carcinome salivaire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires (16,9 %) et le cancer de la thyroïde (9,9 %).

La principale analyse utilisée est l'IMC, défini par le rapport entre la SSP avec l'entrectinib et le temps écoulé avant l'interruption du plus récent traitement antérieur reçu. Le temps écoulé avant l'interruption du traitement (TIT) a été choisi pour mesurer l'efficacité du traitement antérieur plutôt que le délai avant la progression en raison de la disponibilité limitée des données pour définir de manière fiable un résultat de délai avant la progression. Un rapport d'IMC d'au moins 1,3 est le seuil choisi pour indiquer un bénéfice d'importance clinique. Des analyses supplémentaires explorent le TIT et le TRO pour l'entrectinib et le traitement à action générale antérieur.

Résultats

Chez les patients ayant présenté une progression de la maladie durant le traitement à action générale antérieur, l'IMC médian est de 2,53 (fourchette de 0,09 à 61,5), et 25 patients (65,8 %) ont un IMC d'au moins 1,3. Pour les seuils de l'IMC, 23 patients (60,5 %) atteignent un seuil $\geq 1,5$, alors que 23 patients (60,5 %) atteignent un seuil $\geq 1,8$ et que 22 patients (57,9 %) atteignent un seuil $\geq 2,0$. Des 7 patients ayant un IMC inférieur à 1,0, on compte 4 patients (57,1 %) censurés pour la SSP.

L'analyse de la survie de Kaplan-Meier montre que les courbes pour la SSP et le TIT de l'entrectinib sont semblables (SSP à TIT : RRI = 1,08; IC à 95 % de 0,6 à 1,9), avec une SSP médiane de 11,2 mois (IC à 95 % de 6,7 à NE) et un TIT médian de 9,9 mois (IC à 94 % de 7,3 à 14,8). La SSP et le TIT avec l'entrectinib sont plus longs que le TIT avec le traitement antérieur le plus récent, dont la médiane est de 2,9 mois (IC à 95 % de 2,0 à 4,9). Le TRO pour l'entrectinib est de 60,5 % (23 sur 38; tous une RP) chez les patients ayant présenté une progression de la maladie confirmée avec le traitement antérieur, de 46,2 % (6 sur 13; tous une RP) chez les patients n'ayant pas présenté de progression avec le traitement antérieur, et de 80 % (RC : 5 sur 20; RP : 11 sur 20) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur.

Le TRO pour le plus récent traitement à action générale antérieur est de 15,8 % (6 sur 38; 1 RC et 5 RP) chez les patients ayant présenté une progression de la maladie confirmée avec le traitement antérieur et de 7,7 % (1 sur 13; 1 RP) chez les patients n'ayant pas présenté de progression avec le traitement antérieur.

Évaluation critique

En résumé, les résultats montrent une SSP plus longue avec l'entrectinib que le TIT avec le dernier traitement antérieur; cependant, cette observation repose sur de nombreuses hypothèses, notamment la principale hypothèse (utilisation du TIT en remplacement de la SSP), qui est invalide d'après l'information fournie sur le calcul de l'IMC. Aucun examen officiel des différences dans l'IMC selon le type de tumeur ou d'autres caractéristiques des patients n'est effectué, et les résultats descriptifs de l'IMC laissent croire à une grande variation de l'IMC. On ne sait pas comment certains des résultats présentés ont été obtenus ou si les déductions faites à partir de ceux-ci sont valides étant donné l'utilisation d'une comparaison intrapatient dans l'analyse. Cependant, si l'IMC peut être considéré comme un outil de comparaison fiable, il semble appuyer l'affirmation selon laquelle l'entrectinib serait bénéfique pour de nombreux types de tumeurs pour lesquels les autres traitements ont échoué, et ce, chez des patients présentant diverses caractéristiques, ce qui atténue de nombreuses préoccupations à l'égard de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients autres que le type de tumeur. Sans déduction (l'IC présenté), on observe une grande variation de l'IMC parmi les types de tumeurs et cela demeure une limite importante.

Analyses de l'efficacité exploratoires comparant l'entrectinib aux traitements de référence

Le promoteur fournit un rapport comparant la SG chez les patients atteints de tumeurs solides avec fusion d'un gène *NTRK* traités par l'entrectinib dans le cadre des essais cliniques du promoteur (ensemble de données groupé) à la SG chez les patients recevant les traitements de référence dont les données sont issues de la base de données clinico-génomique de Flatiron/FMI.

Populations et méthodes

La base de données longitudinales américaine de Flatiron Health contient des données anonymisées provenant d'environ 280 centres anticancéreux et représentant plus de 2,8 millions de patients atteints d'un cancer (la majorité provient de centres d'oncologie communautaires). La plateforme de données de Flatiron Health regroupe et traite des données sur les patients.

La SG pondérée médiane, à la fois brute et appariée, est estimée au moyen des courbes de survie de Kaplan-Meier. Les RRI sont estimés au moyen de modèles à risques proportionnels de Cox univariés pondérés pour les patients recevant l'entrectinib comparativement aux patients ne l'ayant pas reçu. La date indice pour les critères d'évaluation analysés est celle de l'amorce du traitement par l'entrectinib pour les patients des essais et la date de réception du résultat du test attestant la présence d'une fusion d'un gène *NTRK* pour ceux recevant les traitements de référence.

Le modèle d'appariement des coefficients de propension par recherche du plus proche voisin avec remplacement est utilisé, et l'appariement est d'abord effectué au sein de chaque type de tumeur observé chez la population présentant une fusion d'un gène *NTRK* (appariement direct par tumeur). Les caractéristiques incluses dans l'analyse sont le type/l'histologie de la tumeur, l'âge du patient, le stade du cancer au diagnostic, le nombre et le type de traitements antérieurs reçus, et le type de centre où le patient est traité (universitaire ou communautaire).

Caractéristiques des patients

Avant l'appariement, la population à l'étude ayant le même type de tumeur est composée de █ patients recevant les traitements de référence et de █ patients recevant l'entrectinib. Comparativement au groupe recevant les traitements de référence, celui recevant l'entrectinib est plus jeune (âge médian : █), comprend une proportion plus élevée de femmes (█), est traité seulement dans des centres universitaires, et comprend une proportion plus faible de patients ayant des antécédents de tabagisme (█). Les patients recevant les traitements de référence sont plus lourdement traités à la date indice (p. ex. seulement █ n'avaient pas reçu de traitement comparativement à █ patients traités par l'entrectinib) et sont plus susceptibles d'avoir une maladie de stade IV au moment du diagnostic initial (█). Lorsque les deux cohortes sont appariées, les principales analyses incluent seulement █ patients issus des essais appariés à █ patients recevant les traitements de référence, et seul un équilibre modéré entre les cohortes a pu être atteint pour les quatre variables sélectionnées a priori (█).

Résultats

█
█
█

Évaluation critique

Les limites importantes suivantes empêchent de tirer des conclusions fermes à partir des résultats de cette analyse :

- La taille de l'échantillon pour la comparaison est très petite; le groupe recevant les traitements de référence compte seulement █ patients. L'ACMTS est consciente que l'examen porte sur une maladie rare; cependant, la petite taille de l'échantillon demeure une limite importante.
- On observe une hétérogénéité entre les groupes recevant l'entrectinib et ceux recevant les traitements de référence, même après l'appariement des coefficients de propension.
- Les groupes sont seulement appariés en fonction de █ caractéristiques, ce qui n'est pas suffisant pour atténuer les facteurs de confusion potentiels.
- Il y a également des données manquantes dans des covariables pertinentes, notamment l'indice fonctionnel ECOG (█) et le nombre de sièges métastatiques (sous-déclaré dans les données de Flatiron Health), ce qui empêche de les inclure dans l'appariement a priori.
- La taille de l'échantillon est trop petite pour permettre l'exploration par sous-groupes de types de tumeurs ou de nombres de traitements intention antérieure (qui sont tous deux des sous-groupes d'intérêt pour l'examen de l'ACMTS).
- Contrairement aux patients du groupe recevant les traitements de référence, les patients recevant l'entrectinib sont traités dans le cadre d'un essai clinique. Le moment de l'évaluation de la tumeur durant le traitement par l'entrectinib est déterminé par des protocoles d'essai clinique normalisés, alors que ce n'était pas le cas lorsque les patients ont reçu les traitements antérieurs en dehors de l'essai clinique. Les critères RECIST sont utilisés pour évaluer la réponse à l'entrectinib, mais pas aux traitements antérieurs. La SSP avec l'entrectinib est analysée par le CEII, alors que le TIT avec les traitements antérieurs est fondé sur l'évaluation du chercheur.

Résumé

Les résultats montrent une SG médiane plus longue avec l'entrectinib qu'avec les traitements de référence ([REDACTED]) comparativement à une SG pondérée [REDACTED] ([REDACTED]). Les limites importantes de cette analyse, notamment la petite taille de l'échantillon et l'hétérogénéité entre les groupes de traitement, empêchent de tirer des conclusions fermes.

Données probantes économiques

Tableau 3: Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Les adultes atteints de tumeurs solides extracrâniennes non résecables localement avancées ou métastatiques, y compris des métastases au cerveau, présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> sans mutation de résistance acquise connue, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.
Traitement	Entrectinib (600 mg par voie orale quotidiennement)
Prix indiqué	Entrectinib, gélule de 200 mg : 95,33 \$ Entrectinib, gélule de 100 mg : 47,67 \$
Cout du traitement	Le cout pour 28 jours de traitement à la dose quotidienne de 600 mg d'entrectinib est de 8 007,72 \$.
Comparateurs	Les comparateurs pour chaque siège tumoral analysé (représentant le traitement symptomatique optimal, notamment des traitements utilisés en première et en deuxième intentions) : <ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein (sécrétoire) : paclitaxel, docétaxel, carboplatine, éribuline • cancer du sein (non sécrétoire) : paclitaxel, docétaxel, carboplatine, éribuline • cancer colorectal : pembrolizumab (instabilité microsatellitaire élevée), FOLFOX, FOLFIRI, bévacicumab + FOLFOX • carcinome salivaire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires : sunitinib, géfitinib, cisplatine + gemcitabine • cancer du poumon (épidermoïde) (CPPC) : pembrolizumab + carboplatine et paclitaxel/nab-paclitaxel, pembrolizumab, docétaxel • CPNPC : pembrolizumab + pémétréxed et cisplatine, pembrolizumab, pémétréxed + cisplatine, pémétréxed, cisplatine, docétaxel • cancer neuroendocrinien : octréotide • cancer pancréatique : FOLFIRINOX, gemcitabine + nab-paclitaxel • sarcome des tissus mous : doxorubicine, imatinib, éribuline • cancer de la thyroïde (papillaire) : lenvatinib, sorafénib • cancer de la thyroïde (autre) : doxorubicine, paclitaxel
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)

Aspect	Description
Principales sources de données	<p>Essais à groupe unique sur l'entrectinib : ALKA (phase I), STARTRK-1 (phase I) et STARTRK-2 (essai panier de phase II en cours)</p> <p>La comparaison naïve fondée sur les estimations de la documentation pour la SSP et la SG des comparateurs; un essai sélectionné par comparateur. Les patients soumis aux traitements comparateurs ne sont pas sélectionnés en fonction de la présence d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>.</p>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'analyse groupée masque la variabilité de l'efficacité et du rapport cout/efficacité comparatifs de l'entrectinib entre les sièges tumoraux. À son tour, cela masque les populations de patients, les milieux ou les conditions dans lesquels l'entrectinib pourrait être rentable ou non. • L'analyse groupée ne représente pas l'hétérogénéité de la réponse, de la durée de réponse, de la SSP ni de la SG observée dans le rapport clinique. L'analyse du promoteur repose sur l'analyse de la survie (estimation des courbes de SSP et de SG) effectuée sur une population très hétérogène sur le plan du pronostic, du siège tumoral et du nombre d'intentions de traitement antérieures, ce qui ne concorde pas avec les hypothèses fondamentales de l'analyse de survie (qui requiert une population homogène). L'établissement d'une moyenne pour les résultats des comparateurs, pour lesquels on observe une variation dans les couts du traitement et les pronostics, est incorrect puisqu'il ne tient pas compte du changement de composition de la population au fil du temps. • L'analyse stratifiée est présentée pour 6 sous-types de cancer, alors que le remboursement est demandé pour au moins 17 indications de cancer chez l'adulte (les types de cancer, y compris les sous-types, représentés dans les données des essais cliniques) et possiblement davantage de sous-types de cancer dans lesquels une mutation de fusion d'un gène <i>NTRK</i> est présente, mais pour lesquels il n'y a pas de données probantes cliniques ou économiques sur la santé. Pour toutes les analyses stratifiées présentées, le promoteur suppose que la SSP et la SG du groupe recevant l'entrectinib sont les mêmes, sans égard au siège tumoral, sans justification clinique et en contradiction avec l'hétérogénéité observée dans le taux de réponse et la durée de réponse présentés dans le rapport clinique de l'ACMTS. • Les couts associés à la détection des mutations de fusion du gène <i>NTRK</i> <u>sont sous-estimés</u>. Le promoteur suppose que les patients seraient principalement identifiés au moyen d'un test d'immunohistochimie; cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS affirment que les tests d'immunohistochimie pour la détection des mutations de fusion du gène <i>NTRK</i> sont en voie de développement et qu'il n'y a pas de test validé cliniquement dont on connaisse la précision pour tous les types de tumeurs. Les cliniciens experts indiquent également avoir une préférence marquée pour le séquençage de nouvelle génération puisqu'il permet de détecter plusieurs mutations en même temps sans détruire l'échantillon. • L'analyse du promoteur extrapole les courbes de SSP et de SG sans supposer de diminution de l'effet du traitement, ce qui mène à une sous-représentation de l'incertitude entourant les résultats à long terme longtemps après la période d'observation pour certains types de tumeur. • Le promoteur exclut tout cout associé à un traitement subséquent chez ceux chez qui le traitement de première intention échoue. Or, si l'entrectinib est utilisé en traitement de première intention, les traitements qu'il remplacerait seraient probablement utilisés en cas de progression de la maladie pendant le traitement par l'entrectinib. Le promoteur exclut aussi les couts des soins de santé pertinents qui seraient engagés par le patient au cours de sa vie. • L'ACMTS relève de nombreuses erreurs dans le modèle du promoteur, comme l'utilisation de la taille d'une personne plutôt que de son poids pour déterminer la dose.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Les changements suivants sont effectués dans la réanalyse de l'ACMTS : correction des erreurs liées aux couts; utilisation de données sur la SSP et la SG propres au type de tumeur; application de méthodes d'extrapolation de la SG et de la SSP différentes; application des couts du test de dépistage pertinents; considération d'un plus grand nombre de types de tumeurs pertinents; présentation de résultats pour chaque type de tumeur; et inclusion d'une analyse de cas comparant l'entrectinib aux traitements de première intention avec et sans couts associés aux traitements subséquents.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Pour l'analyse groupée pour les traitements de deuxième intention : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Le RCED de l'entrectinib (moyenne parmi tous les sièges tumoraux) comparativement au TSO chez les patients présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> connue est de 1 272 991 \$ l'AVAQ. ◦ Aucune réduction du prix de l'entrectinib ne permettra d'atteindre un RCED moyen de 50 000 \$ l'AVAQ parmi toutes les indications. ◦ En intégrant les coûts du séquençage de nouvelle génération, le RCED de l'entrectinib comparativement au TSO augmente à 16 746 589 \$ l'AVAQ. Aucune réduction du prix de l'entrectinib ne lui permettra d'atteindre le seuil de rentabilité établi. • L'ACMTS note une hétérogénéité importante dans le rapport coût/efficacité de l'entrectinib parmi les différents sièges tumoraux; le RCED varie de 94 645 \$ l'AVAQ par rapport au sunitinib pour le carcinome salivaire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires, à des coûts plus élevés, mais avec un gain d'AVAQ moins grand par rapport aux comparateurs pertinents dans divers sièges tumoraux (thyroïde et colorectal). • À titre d'analyse de cas, l'ACMTS examine l'analyse groupée pour les comparateurs que le promoteur a ciblés en traitement de première intention : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Le RCED de l'entrectinib (moyenne parmi tous les sièges tumoraux) comparativement au TSO chez les patients présentant une fusion d'un gène <i>NTRK</i> connue est de 2 057 174 \$ l'AVAQ. ◦ Une réduction de 82 % du prix de l'entrectinib pourrait permettre d'atteindre un RCED moyen de 50 000 \$ l'AVAQ parmi toutes les indications. Cependant, cela suppose que les patients prenant l'entrectinib ne recevraient aucun traitement subséquent. Si les coûts des traitements subséquents sont intégrés, aucune réduction du prix de l'entrectinib ne lui permettrait d'atteindre le seuil de rentabilité. ◦ En intégrant les coûts du séquençage de nouvelle génération, le RCED de l'entrectinib comparativement au TSO augmente à 9 209 215 \$ l'AVAQ. Aucune réduction du prix de l'entrectinib ne lui permettra d'atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; NTRK = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé attendu du remboursement de l'entrectinib, en supposant qu'aucun autre traitement n'est déplacé, est de 69 746 533 \$ la première année, de 42 266 837 \$ la deuxième année et de 42 005 060 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal de 154 018 431 \$ lorsque les coûts du dépistage sont inclus. Si l'on ne tient compte que des coûts du médicament, l'impact budgétaire attendu du remboursement de l'entrectinib est de 13 444 089 \$ la première année, de 9 080 920 \$ la deuxième année et de 8 435 525 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal de 30 960 534 \$. L'ACMTS n'a pas été en mesure de tenir compte dans son analyse du déplacement éventuel des autres traitements ou du remboursement éventuel du larotrectinib. Si le larotrectinib venait à être remboursé avant l'entrectinib, l'impact budgétaire du remboursement de ce dernier serait fortement réduit à la fois sur le plan des coûts différentiels du médicament et des coûts du dépistage de la fusion d'un gène *NTRK*.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 septembre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.