

## **VITRAKVI<sup>MC</sup>**

### ***Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK***

#### **Avis transmis au ministre en mai 2021**

**Marque de commerce :** Vitrakvi

**Dénomination commune :** Larotrectinib

**Fabricant :** Bayer

**Formes :** Capsule et solution orale

**Teneurs :** 25 mg, 100 mg et 20 mg/ml (100 ml)

#### **Inscription – Avec conditions (Fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous)**

#### **Refus d'inscription (Autres tumeurs solides)**

---

#### **RECOMMANDATION – Fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, selon certaines conditions.

Bien que prometteur, l'INESSS juge que la démonstration du caractère agnostique du larotrectinib n'est pas suffisamment robuste pour reconnaître la valeur thérapeutique pour l'indication demandée par le fabricant. Toutefois, compte tenu des résultats obtenus pour certains sites tumoraux en termes de taux de réponse tumorale objective, de durée de réponse et de survie sans progression, dans un contexte où ces conditions cliniques sont très rares, et vu qu'il n'y a actuellement pas d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'études permettant de démontrer avec plus de confiance les effets, l'INESSS a convenu qu'il serait juste et raisonnable d'ajouter le larotrectinib sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du fibrosarcome infantile ou du sarcome des tissus mous, métastatique ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, chez les personnes :
  - dont la tumeur est porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*;
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

#### **RECOMMANDATION – Autres tumeurs solides**

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) autres que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée en raison de l'insuffisance de preuve.

## **Évaluation**

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.*

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif, à prise orale, des récepteurs kinases à tropomyosine (TRK) A, B et C. Ces protéines sont impliquées dans le développement, la fonction, la survie et la prolifération des neurones et sont respectivement codées par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Des événements de fusion génique, qui résultent de réarrangements chromosomiques dans les gènes *NTRK*, entraînent la formation de protéines chimériques TRK oncogènes. Ces dernières sont exprimées de façon aberrante et activent les voies de signalisation cellulaires intervenant dans la prolifération et la survie cellulaires, ce qui aboutit au cancer avec fusions TRK.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le larotrectinib, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes ». Il s'agit de la deuxième évaluation de Vitrakvi<sup>MC</sup> par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## BREF HISTORIQUE

Novembre 2019 [Refus d'inscription](#)

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le cancer est une maladie grave. Il est la première cause de décès au Canada. En 2020, il est estimé que 225 800 Canadiens ont reçu un diagnostic de cancer et que 83 300 en sont morts. La survie des patients atteints d'une tumeur solide varie grandement selon le type de cancer. Ainsi, certains cancers sont associés à une survie à cinq ans très élevée, notamment le cancer de la glande thyroïde (98 %). Dans le cas d'autres cancers, comme le cancer du pancréas (8 %), cette survie demeure faible.

Chaque cancer est caractérisé par l'acquisition d'altérations génétiques et épigénétiques (Amatu 2016, Laetsch 2019, Lange 2018). Lorsque de telles altérations touchent quelques cibles génomiques clés (proto-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) à l'intérieur d'une même cellule, celle-ci acquiert des propriétés propres au cancer, entre autres une capacité accrue de prolifération (Lange, Laetsch, Amatu). Une altération moléculaire qui est responsable de l'apparition et du maintien du cancer est dite oncogène pilote (*oncogenic driver*). Sa présence confère un avantage de croissance aux cellules cancéreuses, ce qui favorise leur sélection lors de la progression tumorale. Un oncogène passager (*oncogenic passenger*) est, quant à lui, présent dans le tissu tumoral où se trouve un oncogène pilote, mais il ne modifiera pas le fonctionnement de la cellule.

L'évaluation du larotrectinib s'inscrit dans un nouveau paradigme pharmacologique issu de la médecine de précision, où l'altération génétique, et non le type de tumeur, serait prédictive de la réponse à une thérapie ciblée. En conséquence, cette évaluation ne fait pas référence à un site de cancer particulier, mais cible plutôt tous les cancers qui présentent un réarrangement impliquant un gène *NTRK*. Ces réarrangements sont rares. En effet, deux grandes études de plus de 10 000 patients chacune et réalisées sur divers tissus tumoraux ont montré que la fréquence globale des réarrangements *NTRK* est de 0,34 % dans les cancers pédiatriques et qu'elle varie de 0,27 à 0,31 % dans les cancers chez l'adulte (Gatalica 2019, Okamura 2018). En ce qui a trait à la fréquence des réarrangements *NTRK* selon le site du cancer, elle est très faible dans certains cancers dont l'incidence est élevée, notamment le mélanome (0,21 %; Okamura), le cancer du côlon (0,2 à 0,97 %; Gatalica, Okamura) et l'adénocarcinome pulmonaire (0,098 à 0,92 %; Gatalica, Okamura). Elle est toutefois très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible, soit le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome mammaire sécrétoire (93 à 100 %; Okamura) et le fibrosarcome infantile (70 à 90 %; Cocco 2018, Hung 2018). Le seul type de cancer qui présente à la fois une incidence de la maladie et une fréquence du réarrangement *NTRK* relativement élevées est le cancer de la thyroïde; toutefois, la proportion de cas de ce cancer au stade métastatique est faible (8,8 %). Il est important de noter que le pronostic des patients ayant un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas bien établi. Actuellement, les patients reçoivent des traitements anticancéreux qui ne ciblent pas l'altération génomique, celle-ci n'étant, par ailleurs, pas recherchée. L'efficacité de ces traitements chez les patients atteints d'un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'a pas été étudiée, et ce, peu importe le site tumoral.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Besoin de santé

Le traitement des tumeurs solides avancées ou métastatiques a pour but de prolonger la vie ou de repousser la progression de la maladie, tout en maintenant une bonne qualité de vie. Les options thérapeutiques et leurs bénéfices cliniques diffèrent toutefois d'un cancer à l'autre. Certains cancers, notamment le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du sein et le mélanome, ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale aux stades localement avancé ou métastatique. Pour le cancer des glandes salivaires, les sarcomes des tissus mous et les cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode, peu d'options efficaces de traitement sont disponibles ou elles sont toxiques.

Le fibrosarcome infantile est, quant à lui, rarement métastatique au diagnostic. Les traitements offerts aux enfants qui en sont atteints, à visée curative, se limitent généralement aux résections chirurgicales et à la chimiothérapie. Bien qu'avérées efficaces, ces options thérapeutiques peuvent être débilatantes ou mutilantes, ou encore très toxiques et entraîner des effets indésirables à long terme, ce qui n'est pas souhaitable, d'autant moins dans une population pédiatrique.

Ainsi, il existe un grand besoin de nouvelles thérapies plus efficaces et mieux tolérées, d'autant plus si elles s'administrent par voie orale, pour le traitement de tous les cancers et plus particulièrement pour ceux dont les traitements sont insatisfaisants.

## Analyse des données

### Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, la valeur thérapeutique du larotrectinib n'a pas été reconnue pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*. Cette recommandation était principalement basée sur des analyses amalgamant les données de trois études de phase I ou II, de faible niveau de preuve, sans traitement comparateur et à devis ouvert, dont le but est d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du larotrectinib dans des populations adultes ou pédiatriques, soit les études LOXO-TRK-14001 (Hong 2019), SCOUT (Laetsch 2018) et NAVIGATE (non publiée). L'INESSS était d'avis que l'importante hétérogénéité entre ces études rendait toutefois hasardeux le regroupement de leurs données et complexifiait d'autant plus l'interprétation des résultats de ces analyses. De plus, même s'il considérait qu'une étude panier bien conçue puisse être acceptable pour évaluer la valeur thérapeutique du larotrectinib en raison de la rareté de cette altération génomique, il était d'avis que l'analyse intégrée ne correspond pas à ce type de devis.

L'analyse de la cohorte primaire regroupant 55 patients (comité indépendant [CI], 17 juillet 2017) (Drilon 2018) ainsi que celle d'une cohorte élargie produite par les investigateurs (Inv) pour le congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) et obtenue après un suivi additionnel d'environ 12 mois (30 juillet 2018, n = 109) (Lassen 2018) ont été retenues pour cette évaluation. Bien que l'INESSS ait qualifié de très important le taux de réponse tumorale objective obtenu par les investigateurs dans l'ensemble de la cohorte élargie (81 %), l'ampleur du bénéfice clinique a été jugée très incertaine en raison des importantes faiblesses méthodologiques qui compromettent la validité interne des analyses intégrées, ce qui, en conséquence, a limité la portée et l'interprétation des résultats. Parmi ces lacunes, notons le devis utilisé, l'hétérogénéité de la population et des sites tumoraux, la faible représentativité de certains types de tumeurs, l'absence de groupe comparateur et d'analyses statistiques pour les cohortes élargies ainsi que le suivi très variable et relativement court

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

selon les sujets. De plus, étant donné la très grande variabilité des taux de réponse (0 à 100 %) selon le type de tumeur et la faible représentativité de chacun de ces sites dans l'échantillon, l'INESSS a estimé qu'il était difficile d'inférer à l'ensemble des tumeurs *NTRK* positives d'un même type histologique les résultats obtenus avec l'échantillon étudié et de les extrapoler aux autres types de tumeurs solides non représentés dans l'analyse intégrée. Par conséquent, il a convenu qu'il lui était impossible de statuer sur la nature agnostique du biomarqueur à partir de ces données. Quant aux résultats de survie sans progression et de survie globale, bien que jugés prometteurs, ils n'ont pu conférer d'appui au paramètre d'évaluation principal, car ils sont difficilement interprétables en raison du regroupement de données provenant de différents sites tumoraux aux pronostics variables. Ils pourraient, *a fortiori*, dépendre totalement de la composition de la cohorte en termes de types de cancer. Par ailleurs, même s'il a admis que des résultats prometteurs étaient observés pour certains types tumoraux, notamment le fibrosarcome infantile, le sarcome des tissus mous et le cancer des glandes salivaires, les données soumises et disponibles ne permettaient pas d'alléguer de l'ampleur réelle du bénéfice et l'ont incité à une grande prudence. Les données d'innocuité et de qualité de vie étaient quant à elles préliminaires au moment de la précédente évaluation. Celles-ci suggéraient que le larotrectinib a une toxicité acceptable et que son usage ne semble pas préjudiciable à la qualité de vie des patients, ce à quoi l'INESSS a adhéré, malgré l'incertitude. Enfin, l'INESSS était d'avis que des études de confirmation ou l'obtention d'un nombre supérieur de patients par type tumoral et pour plus de types tumoraux, suivis sur une plus longue période s'avéraient nécessaires pour qu'il soit en mesure de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur ou, du moins, la valeur thérapeutique du larotrectinib pour certains types tumoraux.

#### Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, les données des cohortes élargies produites par les investigateurs en février 2019 (Hong 2020), juillet 2019 (McDermott 2020) et juillet 2020 (Hong 2021) ainsi que celles prédéfinies des quatrième et cinquième cohortes primaires élargies (*extended Primary Analysis Set*, ePAS) (données non publiées) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison intra-patient a également été appréciée (Italiano 2020, données non publiées).

Les nouvelles données consistent en l'ajout, selon l'évaluation des investigateurs (Inv), de 44 (19 février 2019, n = 153), 66 (15 juillet 2019 n = 175) et 97 (20 juillet 2020, n = 206) patients aux 109 provenant des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE, de la précédente évaluation. Les analyses des cohortes ePAS4 (15 juillet 2019) et ePAS5 (20 juillet 2020) selon le comité indépendant comptent quant à elles 164 et 192 patients, respectivement. Les différences relevées entre les investigateurs et le comité indépendant quant au nombre de patients inclus dans chacune des analyses sont attribuables au fait que les sujets ayant une réponse tumorale non confirmée par une seconde imagerie n'étaient pas considérés dans l'évaluation du comité indépendant. Brièvement, pour être inclus dans les analyses intégrées, les patients devaient être atteints d'une tumeur solide au stade localement avancé ou métastatique, porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*, avoir reçu au moins une dose de larotrectinib et présenter une maladie mesurable pouvant être évaluée selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les patients atteints d'une tumeur primaire du système nerveux central étaient exclus. Le larotrectinib était administré par voie orale à raison d'une dose bi-journalière de 100 mg chez les patients dont la surface corporelle était d'au moins 1 m<sup>2</sup> ou de 100 mg/m<sup>2</sup> chez ceux dont la surface corporelle était inférieure. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite. Le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective dans l'ensemble de la cohorte, déterminée par un comité indépendant.

Après l'ajout de 44 à 97 patients, les résultats obtenus par les investigateurs indiquent des taux de réponse objective somme toute cohérents avec celui observé chez les 109 patients de la cohorte Inv juillet 2018. Ainsi, les taux de réponse rapportés pour l'ensemble des patients des cohortes Inv février 2019, Inv juillet 2019 et Inv juillet 2020 sont respectivement de 79 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 72 à 85 %), 78 % (IC95 % de 71 à 84 %) et 75 % (IC95 % de 68 à 81 %). Ces nouvelles données semblent donc appuyer un taux de réponse d'ampleur très importante pour l'ensemble de la population de l'échantillon atteinte d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*. De plus, bien que la médiane varie selon l'ensemble de patients examiné, les réponses semblent durables (médianes de 35,2 à 49,3 mois). Notons qu'environ 80 % d'entre elles sont toutefois partielles. L'évaluation de ces paramètres par le comité indépendant dans les cohortes ePAS4 et ePAS5 concorde avec celle réalisée par les investigateurs, ce qui est rassurant. Quant à la survie sans progression, les médianes estimées fluctuent de 28,3 à 36,8 mois selon l'analyse. Même si ces médianes ne sont pas fiables, car leur estimation repose sur un faible nombre d'événements, elles sont jugées d'ampleur cliniquement importante. Les médianes de survie globale ne sont, quant à elles, pas atteintes. Comme mentionné lors de l'évaluation précédente, bien qu'intéressantes, les analyses de survie sont difficilement interprétables et ne peuvent conférer d'appui au paramètre principal. Enfin, aucun nouveau signal de toxicité n'a été relevé lors de ces analyses.

Les analyses de sous-groupes selon le type tumoral, présentées dans le tableau suivant, indiquent encore une fois des taux de réponse très variables, passant, dans la plus récente analyse selon le comité indépendant, de 0 % pour le cholangiocarcinome et les cancers du pancréas, du col de l'utérus, de la prostate et de l'appendice à 100 % pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, par exemple. Par ailleurs, la variabilité des résultats est également perceptible entre les différents ePAS. Ces différences peuvent en partie être dues au petit nombre de patients pour certains sites tumoraux. En conséquence, ajouter un ou deux patients dans une cohorte peut faire varier le taux de réponse. Même pour les types de tumeurs avec un échantillon plus grand, l'ajout de patients peut influencer de façon importante les résultats. Par exemple, l'ajout de ■ patients à la cohorte atteinte d'un sarcome des tissus mous fait passer le taux de réponse de ■ (ePAS4) à 69 % (ePAS5) et inversement, l'ajout de ■ patients à celle atteinte d'un cancer du poumon le fait passer de ■ (ePAS4) à 87 % (ePAS5). Ces résultats mettent en évidence l'importante incertitude au regard de l'ampleur de l'effet.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Comparaison des résultats des cohortes Inv juillet 2018 (Lassen 2018), Inv février 2019 (Hong 2021), ePAS4 (données non publiées) et ePAS5 (données non publiées)**

Type de tumeurs	Réponse tumorale objective <sup>a</sup>							
	Analyses selon les investigateurs				Analyses selon le comité indépendant			
	30 juillet 2018		19 février 2019		ePAS4 15 juillet 2019		ePAS5 20 juillet 2020	
n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	
Tous types	109	81 % (72 à 88 %)	153	79 % (72 à 85 %)	█	█ % (█ à █ %)	192	72 % (65 à 79 %)
Sarcome des tissus mous	25	88 %	36	81 %	█	█ %	48	69 %
Glandes salivaires	18	89 %	20	90 %	█	█ %	22	86 %
Fibrosarcome infantile	16	100 %	28	96 %	█	█ %	40	93 %
Thyroïde	16	81 %	24	79 %	█	█ %	28	64 %
Colorectal	6	50 %	8	50 %	█	█ %	8	38 %
TSGI	5	100 %	4	100 %	█	█ %	4	100 %
Poumon	7	71 %	12	75 %	█	█ %	15	87 %
Mélanome	7	43 %	7	43 %	█	█ %	7	43 %
Cholangiocarcinome	2	50 %	2	50 %	█	█ %	2	0 %
Sarcome osseux	2	50 %	2	50 %	█	█ %	2	50 %
Pancréas	1	100 %	2	50 %	█	█ %	2	0 %
Sein	1	0 %	4	75 %	█	█ %	7	71 %
Appendice	1	0 %	1	0 %	█	█ %	1	0 %
Primaire inconnu	1	100 %	1	100 %	█	█ %	1	100 %
Néphrome congénital mésoblastique	1	100 %	1	100 %	█	█ %	2	100 %
Col de l'utérus	--	--	--	--	--	--	1	0 %
Hépatocellulaire	--	--	1	0 %	█	█ %	1	0 %
Prostate	--	--	--	--	█	█ %	1	0 %

ePAS : *Expanded Primary Analyses Set*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TSGI : Tumeur stromale gastro-intestinale; RTO : Réponse tumorale objective.

a Pourcentage de patients évaluable ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1* (Eisenhauer 2009).

Selon l'INESSS, même si l'ajout de 97 patients (Inv juillet 2020) (ou 83 selon ePAS5) supplémentaires aux 109 de la précédente évaluation répond à quelques-unes des faiblesses relevées en accroissant la taille de l'échantillon total ainsi que celle des cohortes par type tumoral, il n'améliore pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et la faiblesse de son devis, ni ne compense la grande hétérogénéité de la population et des sites tumoraux ou l'absence de traitements comparateurs et d'analyses statistiques. D'autant plus que la majorité des patients additionnels (plus de 80 %) sont atteints d'un cancer appartenant à quatre types de tumeurs seulement (fibrosarcome infantile, sarcome des tissus mous, cancer de la thyroïde et cancer du poumon). De fait, ces derniers sont surreprésentés dans l'échantillon étudié, ce qui en fait les principaux vecteurs des résultats d'efficacité obtenus. Le nombre de patients pour les autres types de cancer est, quant à lui, demeuré relativement identique à l'évaluation antérieure. L'importante variabilité des taux de réponse selon le type tumoral, combinée au fait que certains cancers ne sont encore que très peu ou pas du tout représentés dans les nouvelles

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

analyses, font que l'INESSS n'est toujours pas en mesure de conclure que le larotrectinib apporte un bénéfice clinique pour l'ensemble des types tumoraux.

Par ailleurs, bien qu'une étude comparative à répartition aléatoire soit le moyen le plus approprié pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament, car il permet de tenir compte des facteurs de confusion inconnus, ce type d'essai peut être difficile à réaliser en présence d'un cancer rare. Afin de pallier l'absence de traitement comparateur, diverses approches expérimentales ont été développées pour tenter de documenter l'ampleur de l'activité antitumorale d'un médicament dans les essais de phase II. À cet égard, une comparaison intra-patient réalisée à partir des données des cohortes élargies ePAS4 (Italiano) et ePAS5 (données non publiées) a été appréciée. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'une approche nommée indice de modulation de la croissance (*Growth Modulation Index [GMI]*), qui repose sur l'utilisation du patient comme son propre témoin. Le GMI est défini comme le rapport entre le temps écoulé avant la progression (ou la survie sans progression) sur le traitement par le larotrectinib et celui avant la progression (ou l'échec du traitement) sur le plus récent traitement antérieur (Von Hoff 1998). Notons que ce dernier a été mesuré par les investigateurs.

Les résultats obtenus pour la cohorte ePAS4 indiquent un GMI médian de 3,35 pour l'ensemble des 122 patients admissibles (83 adultes et 39 enfants), soit ceux ayant été traités par le larotrectinib pendant au moins 6 mois et ayant reçu au moins un traitement antérieur. Ce résultat est cliniquement significatif puisqu'il est supérieur au seuil prédéterminé de 1,33 (Von Hoff). De fait, 69 % des patients ont un GMI supérieur à ce seuil, ce qui est jugé important. Étant donné l'absence de progression de la maladie chez 62 % des patients de la cohorte au moment de l'analyse, ces résultats pourraient par ailleurs être sous-estimés. Enfin, les résultats obtenus pour la cohorte ePAS5 sont cohérents avec ceux observés pour la cohorte ePAS4. Bien que l'INESSS considère que ces résultats appuient un bénéfice de survie sans progression avec le larotrectinib cliniquement supérieur à celui obtenu par la majorité des patients lors de leur traitement précédent, environ 75 % d'entre eux sont atteints d'un cancer appartenant à l'un des cinq types tumoraux les plus fréquemment observés dans la cohorte ePAS4. Ainsi, malgré l'inclusion de 16 types tumoraux dans l'analyse, 11 d'entre eux sont représentés par moins de 10 patients et pour certains, dont le mélanome et le cancer colorectal, environ 60 % des patients ont un GMI qui n'est pas cliniquement significatif. Par ailleurs, même si cette approche est de plus en plus utilisée et qu'elle est acceptée par certains organismes réglementaires, dont l'*European Medicines Agency*, pour appuyer le paramètre principal en présence de cancers très rares ou pour des indications très circonscrites (EMA 2017), l'INESSS considère que sa portée est restreinte par plusieurs limitations méthodologiques notamment l'absence de méthodes statistiques robustes pour son évaluation et la façon non standardisée et rigoureuse de mesurer l'efficacité du traitement précédent. En conséquence, cette approche, bien qu'utile pour comparer les bénéfices cliniques de plusieurs thérapies chez un patient donné, ne permet pas non plus de démontrer que le traitement par larotrectinib procure un effet bénéfique homogène entre les différents types de tumeurs.

En somme, les nouvelles données ne permettent pas à l'INESSS de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur. Par contre, il estime que pour certains types tumoraux, le besoin de santé est grand, le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares, les taux de réponse sont très élevés, les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes. Bien que le recours à une étude de type panier bien conçue méthodologiquement soit jugé acceptable pour démontrer l'efficacité d'un traitement ciblant la fusion

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



d'un gène *NTRK* en raison de la rareté de cette altération génomique, il considère que l'analyse primaire regroupant les données issues des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE ainsi que ses mises à jour ne correspondent pas à ce type de devis, puisqu'elles n'intègrent pas tous les éléments jugés nécessaires aux études panier, notamment la présence d'un plan statistique adéquat permettant de contrôler l'inflation du risque alpha inhérent à l'analyse de différentes cohortes tumorales de façon indépendante. Ces analyses sont indispensables dans les études panier, car elles permettent de déterminer la nature agnostique du biomarqueur. Les analyses des cohortes primaires élargies, quant à elles, regroupent simplement, de façon descriptive, les données de patients atteints de différents types de tumeurs porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*, qui répondent à certains critères d'inclusion et d'exclusion préétablis. L'INESSS considère que ce type d'analyse s'apparente plutôt à une série de cas. En l'absence de démonstration d'un effet homogène du traitement entre les différents types de tumeurs, ce type de devis n'oblige pas, en raison de sa faiblesse méthodologique, à considérer l'entièreté de la cohorte comme un ensemble indissociable. Par conséquent, l'INESSS juge qu'une analyse par type tumoral pourrait être acceptable en présence de conditions préétablies.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a reçu des lettres du Réseau canadien des survivants du cancer ainsi que de l'association Colorectal Cancer Canada. Les éléments mentionnés proviennent de ces correspondances. Il est à noter qu'aucune consultation n'a pu être réalisée par l'INESSS étant donné que la fusion des gènes *NTRK* n'est actuellement pas recherchée au Québec, mis à part pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous.

Le Réseau canadien des survivants du cancer a identifié, par l'entremise de l'investigateur principal de l'étude LOXO-TRK-14001, huit patients atteints d'un cancer solide avec fusion d'un gène *NTRK* et quatre proches aidants de patients pédiatriques. Six de ces personnes étaient atteintes ( $n = 3$ ) ou proches aidants d'un enfant atteint d'un cancer de la thyroïde ( $n = 3$ ), deux d'un cancer du poumon et les quatre autres de l'un des cancers suivants : carcinome des glandes salivaires, cancer colorectal, glioblastome multiforme et fibrosarcome infantile (proche aidant). Des entrevues téléphoniques ont été menées avec ces patients ou proches aidants en octobre 2020. Le Réseau canadien mentionne que les symptômes et la condition générale des patients adultes se sont améliorés grâce au larotrectinib. Tous ont obtenu une régression totale ou importante de leur cancer et ont pu reprendre un semblant de vie normale. Le Réseau canadien rapporte aussi l'expérience d'enfants de 4, 9 et 12 ans atteints d'un cancer de la thyroïde et d'un enfant de 3 ans atteint d'un fibrosarcome infantile. Ceux-ci ont subi des chirurgies ou ont reçu des traitements tels que des chimiothérapies ou de la radiothérapie avant de recevoir le larotrectinib. En plus de réduire de façon très importante la taille de leur tumeur ou d'induire une rémission, ces traitements ont nettement amélioré leur qualité de vie ainsi que celle de leurs parents. Ces patients ou proches aidants ont signalé divers effets indésirables associés à la prise du larotrectinib, notamment des symptômes de sevrage et des symptômes semblables à ceux de la grippe, un gain pondéral, des étourdissements légers, de la faiblesse et des douleurs musculaires. Les patients/proches aidants sont également d'avis que la facilité d'utilisation est un avantage du larotrectinib.

L'association Colorectal Cancer Canada a mené, entre le 30 octobre et le 30 novembre 2020, un sondage en ligne auprès de huit patients et cinq aidants naturels canadiens, américains ou brésiliens. Les patients sont atteints d'un cancer de la thyroïde ( $n = 4$ ), du poumon ( $n = 2$ ), des glandes salivaires ( $n = 2$ ), du pancréas ( $n = 1$ ), d'un sarcome ( $n = 2$ ) ou encore d'un cancer colorectal ( $n = 1$ ) ou neuroendocrine

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(n = 1). Tous les patients ont obtenu une régression totale ou partielle de leur cancer ou une stabilisation de la maladie ainsi qu'une amélioration de leurs symptômes. Les effets indésirables observés sont une augmentation des enzymes hépatiques, des symptômes de sevrage, de la fatigue, de la faiblesse, des douleurs musculaires et des symptômes semblables à ceux de la grippe. Toutefois, les patients considèrent ces effets tolérables et mineurs. De plus, ils ont apprécié la prise orale de ce traitement. Enfin, les patients interrogés plaident pour un meilleur accès aux thérapies ciblées et au profilage moléculaire.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a reçu des lettres d'endocrinologues, de gastro-entérologues, de neuro-oncologues pédiatriques ainsi que d'un regroupement d'oncologues qui traitent majoritairement des tumeurs gastro-intestinales. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'Institut a consultés.

#### Lettres reçues

Les cliniciens nous ont transmis les avantages qu'ils perçoivent de ce nouveau traitement, notamment en endocrinologie, en gastro-entérologie et en oncologie pédiatrique. Globalement, ils font état d'approches thérapeutiques limitées pour plusieurs types de cancers au stade avancé ou métastatique. Par ailleurs, certains évoquent que plusieurs des traitements disponibles pour les cancers adultes ont une efficacité mitigée ou, lorsqu'efficaces, entraînent une toxicité non négligeable. En ce qui concerne la population pédiatrique, les cliniciens insistent sur le fait que la radiothérapie ne peut pas toujours être donnée, que certaines interventions chirurgicales ne sont parfois pas recommandées en raison d'un potentiel mutilant ou débilisant et que les approches thérapeutiques avec les chimiothérapies standards sont la plupart du temps très toxiques et qu'elles peuvent entraîner des effets indésirables à long terme ou être totalement inefficaces. Tous sont d'avis que les résultats obtenus avec le larotrectinib, jusqu'à présent, sont très impressionnants, considérant que les patients auxquels ce traitement serait proposé sont souvent jeunes ou relativement jeunes et qu'ils ont peu à leur offrir. Ils mentionnent également que ce traitement procure des avantages indéniables en raison de sa voie d'administration orale et de sa faible toxicité. Étant donné son efficacité et son profil d'innocuité intéressants, ils plaident en faveur de la disponibilité du larotrectinib pour tous les patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*. Même si l'indication précise qu'il devrait être offert en dernière intention, certains sont d'avis que, dès la détection de la fusion, il ne serait pas éthique de ne pas l'administrer rapidement.

#### Opinions des cliniciens consultés

Les cliniciens soulignent que les tumeurs solides aux stades avancé ou métastatique qui présentent un réarrangement impliquant un gène *NTRK* sont très rares. Tous types histologiques confondus, ils estiment leur nombre à moins d'une soixantaine de patients par année au Québec et la majorité déplore en conséquence l'absence d'un accès public au diagnostic moléculaire de la fusion d'un gène *NTRK* pour leurs patients. Ils soulignent que les options thérapeutiques et leurs bénéfices cliniques diffèrent d'un cancer à l'autre. Ainsi, pour certains cancers (p. ex. cancer du poumon, colorectal, du sein, mélanome), plusieurs thérapies avérées efficaces peuvent être administrées pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale des patients, tandis que pour d'autres types de cancers (p. ex. cancer des glandes salivaires, fibrosarcome infantile, sarcomes des tissus mous, cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode), peu d'options efficaces sont disponibles ou elles sont toxiques. Mais peu importe l'arsenal thérapeutique disponible, l'évolution des cancers métastatiques est universellement fatale. Par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ailleurs, pour certains cliniciens, certaines chimiothérapies sont jugées trop toxiques et ne représentent pas un traitement acceptable par rapport au larotrectinib. D'autres mentionnent qu'idéalement, il serait judicieux, pour la population pédiatrique, d'essayer d'éviter des traitements ou des interventions débilitantes ou mutilantes ainsi que des effets indésirables pouvant entraîner des conséquences à long terme. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires.

Les cliniciens conviennent que les données appuyant l'usage du larotrectinib chez les patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK* sont de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique. Néanmoins, ils sont d'avis que les résultats obtenus en réponse à l'ajout d'une centaine de patients aux 109 de l'analyse intégrée évaluée précédemment confirment ou, du moins, plaident en faveur d'un taux de réponse cliniquement très important et rarement vu en oncologie, d'autant plus que ces réponses semblent se maintenir en médiane au-delà de 30 mois. De plus, bien qu'ils considèrent que le pronostic de ces patients n'est pas établi avec certitude, ils s'accordent pour dire que les données disponibles indiquent que la fusion d'un gène *NTRK* ne conférerait pas de bénéfice de survie par rapport à ceux qui n'en sont pas porteurs.

Les cliniciens sont toutefois divisés sur l'importance à accorder à l'incertitude entourant l'ampleur de l'effet et sur la reconnaissance d'une efficacité agnostique du larotrectinib. Pour certains, l'inclusion dans une étude d'environ 200 patients avec une altération génétique aussi rare est un exploit en soi, à plus forte raison lorsque tous les paramètres évalués pointent vers un bénéfice clinique d'ampleur aussi impressionnante. Ces cliniciens sont convaincus que le larotrectinib est très efficace sans égard au type de tumeur et jugent que des données supplémentaires ne sont pas nécessaires pour chacun des sites tumoraux. Pour d'autres, même si l'ajout de patients additionnels répond à quelques-unes des faiblesses relevées antérieurement en accroissant la taille de l'échantillon total ainsi que celle des cohortes par type tumoral, cela n'améliore pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et ne peut contrebalancer l'absence de traitement comparateur. Ces cliniciens soulignent que la grande majorité des patients additionnels sont atteints de quelques types de cancer et que ceux-ci, surreprésentés dans l'échantillon étudié, répondent très bien au larotrectinib. Cela en fait alors les principaux responsables des résultats obtenus. La très grande variabilité des taux de réponse selon le type tumoral, combinée au fait que certains types histologiques sont toujours très peu ou pas du tout représentés, fait que les données disponibles ne les ont toujours pas convaincus de la nature agnostique du biomarqueur. Ces cliniciens sont toutefois tiraillés entre le niveau de preuve minimal habituellement requis pour la reconnaissance d'une certaine efficacité conjuguée à la rigueur scientifique essentielle à leur fonction et la perspective de priver certains patients d'un traitement prometteur.

### **Évaluation par type tumoral**

Les nouvelles données consistent principalement en l'ajout de patients à l'analyse intégrée et en une comparaison intra-patients. Ces données n'améliorent toutefois pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et la faiblesse de son devis, ni ne compensent l'hétérogénéité de la population et des sites tumoraux et l'absence d'analyse statistique. C'est pourquoi l'INESSS n'est toujours pas en mesure de conclure que le larotrectinib apporte un bénéfice clinique pour l'ensemble des types tumoraux ni, donc, de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur. Cependant les membres considèrent que le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares dont le besoin de santé demeure grand, que les taux de réponse sont très élevés et que les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes. Étant donné que l'INESSS

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

considère que le devis de l'analyse intégrée s'apparente plus à une série de cas qu'à une étude panier, il juge raisonnable d'évaluer les types tumoraux séparément. En conséquence, définir des conditions permettant d'identifier les cohortes de patients pour lesquels l'incertitude est moindre est une approche souhaitable dans le cas présent.

L'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement anticancéreux dans les essais non comparatifs est difficile à apprécier, d'autant plus lorsque l'échantillon examiné est petit et que l'étude comporte des lacunes méthodologiques notables. Étant donné qu'une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés à cet égard, l'INESSS a tenté de définir des conditions qui lui permettraient de baliser la reconnaissance d'un tel bénéfice, et ce, dans un souci de cohérence avec d'autres traitements ayant des données souvent de meilleure qualité, une efficacité de même ordre de grandeur, un échantillon de patients de taille similaire ou plus important et un besoin de santé comparable. La sélection de ces conditions a été effectuée afin de discriminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective. Les trois conditions suivantes sont celles retenues et considérées comme acceptables pour le moment par les membres du CSEMI-CEPO, étant donné l'absence de recommandations provenant de sociétés savantes ou de publications scientifiques. Elles pourront être modifiées ou bonifiées à la lumière de l'évolution de la documentation scientifique.

- Un besoin de santé important : Le cancer est rare; il n'y a pas de traitement à l'intention visée ou les options thérapeutiques disponibles ont une efficacité modeste ou une toxicité élevée; une étude comparative est difficilement réalisable;  
et
- Un nombre de patients supérieur ou égal à 35 : Bien qu'aucun nombre précis de patients ne soit actuellement appuyé par la documentation scientifique, il apparaît raisonnable d'atteindre un nombre minimal de 35 patients par site tumoral afin de déterminer l'efficacité d'un traitement. À titre d'exemple, la Food and Drug Administration recommande, pour certains traitements, 35 patients par cohorte (FDA 2018).  
et
- Un taux de réponse tumorale objective supérieur ou égal à 60 % : Ce seuil a été inspiré des travaux de l'ESMO (Cherny 2017), lesquels permettent de déterminer l'ampleur d'un bénéfice clinique pouvant être espéré d'un nouveau traitement anticancéreux sur la base d'un essai non comparatif. Notons que, selon les calculs de l'INESSS, pour un taux de réponse de 60 % et un nombre de patients de 35, l'IC95 % serait d'environ  $\pm 16$  %.

### **Considérations éthiques**

D'un point de vue éthique, les personnes atteintes d'un type de cancer pour lequel il existe peu ou pas d'options thérapeutiques sont susceptibles d'avoir de plus grands besoins de santé. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il est question de traiter des populations pédiatriques qui présentent une grande vulnérabilité dans un contexte de traitement du cancer. En effet, plusieurs des traitements disponibles en oncologie entraînent de la souffrance ou une importante toxicité, notamment chez les enfants, et peuvent avoir des effets néfastes à long terme, ce qui justifie la recherche d'option thérapeutique moins toxique (Kirch 2016). Porter une attention particulière aux options thérapeutiques spécifiques à ces cancers peut contribuer à veiller à l'équité en santé pour les populations pédiatriques. Ceci est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

également valable lorsqu'il est question de populations pour lesquelles les options thérapeutiques présentent peu de bénéfices et peuvent s'avérer toxiques.

La reconnaissance du caractère agnostique de cette thérapie nécessiterait une démonstration claire de son efficacité pour tous les différents types de cancer visés. L'INESSS a donc considéré différemment l'efficacité du larotrectinib en fonction du besoin de santé à combler et des taux de réponse objective obtenus et maintenus dans le temps.

#### **PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données expérientielles et des considérations éthiques. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les fusions des gènes *NTRK* sont rares; leur fréquence globale est de 0,34 % dans les cancers pédiatriques et elle varie entre 0,27 et 0,31 % dans les cancers chez l'adulte. Leur incidence varie selon le site tumoral, allant de moins de 1 à 97 %.
- Le pronostic des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas établi clairement, mais les données disponibles ne laissent pas entrevoir qu'elle pourrait conférer un avantage de survie aux patients qui en sont porteurs.
- L'ampleur du besoin de santé diffère selon le site tumoral. Certains cancers ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour traiter les stades localement avancé et métastatique, tandis que d'autres ont très peu d'options thérapeutiques efficaces ou la toxicité de celles-ci est importante.
- Le larotrectinib s'administre par voie orale.
- Aucun traitement ciblant spécifiquement les fusions *NTRK* n'est actuellement remboursé au Québec.
- Les nouvelles données cliniques consistent en mises à jour de l'analyse intégrée des données des études de phase I ou II LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE, jugée de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique. Au total, près de 100 patients s'ajoutent aux 109 pris en considération lors de l'évaluation précédente effectuée par l'INESSS. Même si cet ajout augmente la taille de l'échantillon, les lacunes méthodologiques qui limitaient la portée et l'interprétation des résultats s'appliquent toujours.
- Les résultats obtenus des récentes mises à jour de l'analyse intégrée sont cohérents avec ceux de l'évaluation précédente et indiquent des taux et des durées de réponse cliniquement importants pour l'ensemble de l'échantillon. Ces résultats sont empreints d'incertitudes et l'ampleur de l'effet est toujours difficile à quantifier, pour les mêmes raisons que celles évoquées lors de l'évaluation précédente.
- Les limites méthodologiques inhérentes au regroupement de données obtenues sur des sujets atteints de cancers différents aux pronostics variables font que les analyses de survie sont incertaines et difficiles à interpréter.
- La démonstration du caractère agnostique quant à l'efficacité du biomarqueur est incertaine en raison des éléments suivants : les analyses de sous-groupes selon le type tumoral indiquent des taux de réponse très variables, l'ajout de quelques patients dans certaines cohortes fait fluctuer les résultats de façon importante et aucune donnée ne permet d'exclure que la variabilité des taux de réponse soit due à une efficacité différente du larotrectinib selon le type tumoral.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le larotrectinib est bien toléré et il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- L'analyse intégrée ne répond pas aux critères requis au devis d'une étude panier. Elle pourrait s'apparenter à une série de cas. Faute d'ajustement pour la multiplicité des analyses liées aux nombreuses cohortes tumorales, ce devis oblige à considérer l'échantillon étudié comme une entité indivisible.
- Pour certains sites tumoraux, l'altération génomique est fréquente, le nombre de patients recrutés n'est pas négligeable considérant leur rareté, le taux de réponse est très élevé et le besoin de santé est très important.
- Une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés permettant d'apprécier l'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement dans les essais non comparatifs.
- Des conditions permettant de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective ont été définies. Elles ne sont toutefois pas validées et pourront être modifiées selon l'évolution de la documentation scientifique.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote reconnaissent unanimement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du larotrectinib pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*. Cependant, ils sont d'avis que la valeur thérapeutique du larotrectinib n'est pas démontrée pour le traitement de l'ensemble des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les nouvelles données se présentent sous la forme de plusieurs mises à jour des résultats de l'analyse intégrée des études de faible niveau de preuve LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE. Hormis le fait qu'elles incluent un plus grand nombre de sujets, suivis sur une plus longue période, les importantes failles méthodologiques relevées lors de la précédente évaluation s'appliquent toujours à ces nouvelles données, ce qui limite la portée et l'interprétation des résultats.
- Bien que les taux et les durées de réponse ainsi que les médianes de survie sans progression obtenus pour la cohorte entière dans les dernières mises à jour de l'analyse primaire élargie concordent avec ceux relevés dans l'évaluation antérieure et que l'ampleur de l'effet soit jugée cliniquement impressionnante, l'interprétation des résultats est toujours restreinte par la faiblesse de la preuve, l'hétérogénéité de la population, la faible représentativité de certains types tumoraux ainsi que l'absence de comparateurs. Les nouvelles données ne permettent donc pas de dissiper les incertitudes soulevées dans la première évaluation.
- Malgré un accroissement notable de la taille de l'échantillon, les analyses de sous-groupes indiquent encore une fois une grande variabilité de la réponse, selon le type tumoral. Certains types tumoraux ne sont toujours pas ou peu représentés, tandis que d'autres,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

notamment les sarcomes des tissus mous, sont surreprésentés dans l'échantillon étudié et sont les principaux responsables des résultats obtenus. Par ailleurs, aucune évidence ne permet d'exclure que la variabilité observée selon les cancers soit tout simplement due à une efficacité différente du larotrectinib. Par conséquent, les nouvelles données ne permettent toujours pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Le caractère agnostique du traitement sans égard aux types de tumeurs ne peut donc pas être reconnu.

- Le larotrectinib est un traitement jugé prometteur, mais les données actuelles ne permettent pas de reconnaître son efficacité sur tous les types de cancer porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*. Toutefois, pour certains types tumoraux, le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares, les taux de réponse sont très élevés, les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes et le besoin de santé est grand.
- Le larotrectinib présente certains avantages puisqu'il s'administre par voie orale, qu'il est bien toléré et qu'il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Étant donné que l'analyse intégrée ne correspond pas au devis d'une étude panier, mais s'apparente plutôt à une série de cas, l'échantillon étudié n'a pas été considéré comme une entité indivisible. Il paraîtrait donc acceptable de faire un choix raisonné parmi les sites tumoraux, si celui-ci était basé sur des conditions précises.
- Afin de faire ce choix raisonné et en l'absence de recommandations de sociétés savantes, il paraît acceptable de procéder par conditions afin de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective.
- Selon les données disponibles jusqu'à présent, seuls les sarcomes des tissus mous et le fibrosarcome infantile répondent aux trois conditions établies, soit :
  - Un grand besoin de santé en raison de la rareté de la maladie, de l'absence de traitement à l'intention visée, d'une efficacité modeste ou d'une toxicité élevée des options thérapeutiques disponibles. La faisabilité d'une étude de bonne qualité est également mise en cause;
  - Un nombre de patients supérieur ou égal à 35;
  - Un taux de réponse supérieur ou égal à 60 %.
- Ces conditions pourront être bonifiées à la lumière de l'évolution de la documentation scientifique et une réévaluation du larotrectinib pourra être réalisée lorsque de nouvelles données seront disponibles et soumises par le fabricant afin de déterminer si d'autres sites tumoraux y répondent.

#### JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule de 25 et 100 mg de larotrectinib est respectivement de ■ et ■ \$. Celui d'un flacon de 100 ml (20 mg/ml) est de ■ \$. Son coût d'acquisition mensuel pour le traitement des adultes est de ■ \$, tandis qu'il varie de ■ à ■ \$ pour les enfants. Ces coûts sont calculés en tenant compte de la posologie recommandée de 100 mg deux fois par jour pour les adultes et de 100 mg/m<sup>2</sup>, jusqu'à concurrence de 200 mg, deux fois par jour pour un enfant d'une surface corporelle variant de 0,3 m<sup>2</sup> à 1 m<sup>2</sup>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du larotrectinib comparativement aux meilleurs soins de soutien ou à des traitements actifs (par ex. pembrolizumab, nivolumab, lenvatinib, etc.), pour le traitement des adultes et des enfants porteurs d'une tumeur solide qui présente une fusion d'un gène *NTRK* et qui est métastatique ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Pour l'estimation du RCUI, deux approches sont proposées. La première, globale, regroupe toutes les données indépendamment du type de tumeur, en considérant le cancer présentant une fusion de gène *NTRK* comme une entité pathologique unique. La seconde approche est réalisée par site tumoral, ce qui permet de générer des résultats en fonction de chacun des principaux types de tumeur (12 tumeurs sont représentées). Les comparateurs déterminés pertinents sont fonctions de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour chacun des sites tumoraux. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie partitionnée en trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie postprogression et le décès;
- s'appuie principalement, pour le larotrectinib, sur les données d'efficacité et d'innocuité issues du regroupement des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE. Les données retenues pour les traitements comparateurs proviennent de plusieurs études, notamment Demetri (2013), Judson (2014), Nathan (2005) et Orbach (2010); ces données sont extraites au moyen d'une méthode développée par Guyot (2012). Une comparaison indirecte sans ajustement est ensuite effectuée au sein même du modèle, une comparaison indirecte ajustée n'étant pas jugée possible selon le fabricant;
- retient les valeurs d'utilité, pour le larotrectinib, estimées à partir des données de qualité de vie provenant des études SCOUT et NAVIGATE, obtenues respectivement au moyen des questionnaires EQ-5D-5L et PedsQL IS ainsi que PedsQL GCS et FACES. Pour la population pédiatrique, un algorithme de mappage a été utilisé pour obtenir les coefficients d'utilité dérivés du EQ-5D généré à partir des réponses de PedsQL GCS. Pour les traitements comparateurs, des valeurs sont tirées de plusieurs sources provenant de la documentation scientifique.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de ce modèle pharmacoéconomique semble adéquate, en l'absence des données comparatives répertoriées valides par rapport aux meilleurs soins de soutien ou à différents régimes de chimiothérapies employés pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, les résultats qu'il génère sont hasardeux. De plus, bien qu'il soit présumé que le larotrectinib sera administré dès que l'occasion se présentera, son positionnement au sein de l'arsenal thérapeutique demeure variable selon sa visée thérapeutique et son intention de traitement. De fait, ce positionnement incertain pose des difficultés additionnelles en termes d'évaluation comparative du larotrectinib et, donc, de son efficacité. Enfin, l'analyse du fabricant comporte d'autres incertitudes, notamment en lien avec la validité des valeurs d'utilité retenues. Suivant ces constats, l'INESSS estime que l'évaluation de l'efficacité du larotrectinib n'est pas réalisable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



## CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

### Analyses biomédicales

Dans le cadre des travaux d'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation des tests compagnons associés au médicament. Les recommandations relatives aux tests compagnons du larotrectinib et issues de cette évaluation sont présentées dans un Avis complémentaire ([INESSS 2021](#)).

#### Analyses actuellement disponibles

Il existe actuellement dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, une analyse permettant la détection des fusions des gènes *NTRK* pour les cas de fibrosarcomes infantiles. L'analyse réalisée par la technique d'amplification par RT-PCR (de l'anglais *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) consiste à rechercher la fusion ETV6/NTRK3 dans un échantillon sanguin, tumoral ou de moelle osseuse. Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) est le centre désigné pour réaliser cette procédure.

En 2019, l'INESSS a recommandé l'ajout au Répertoire d'une analyse visant la recherche de translocations diagnostiques par séquençage de nouvelle génération (SNG) pour les cas de sarcomes des tissus mous et osseux. L'analyse est réalisée au moyen d'un panel ciblant 507 fusions impliquant plus de 90 gènes, dont les gènes *NTRK*. Les centres désignés pour réaliser cette procédure sont le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval (CHU de Québec-UL), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le CHUSJ.

#### Considérations éthiques

L'INESSS a jusqu'à présent fait preuve de prudence par rapport aux panels de gènes. Il est crucial que l'analyse des anomalies génétiques effectuée par panel le soit dans le but de confirmer un diagnostic. C'est une des raisons pour lesquelles, pour certains panels, l'INESSS recommande que les résultats liés à des gènes en particulier soient masqués pour cause de données probantes insuffisantes quant à leur utilité clinique. La surinvestigation, la prise en charge associée à des anomalies génétiques de signification inconnue ou encore les découvertes fortuites constituent dans ce contexte un enjeu éthique important.

#### Coûts liés aux analyses biomédicales

L'INESSS n'envisage pas, selon les recommandations formulées, de coûts supplémentaires liés à ces analyses advenant l'inscription du larotrectinib sur les listes, puisque dans les cas de fibrosarcomes infantiles et de sarcomes des tissus mous, la majorité des patients sont déjà testés au diagnostic. Par ailleurs, il est probable que pour des raisons d'efficacité et d'optimisation des ressources en laboratoire, la détection de la surexpression d'un gène *NTRK* se fasse plutôt par immunohistochimie (IHC) pour le sarcome des tissus mous. Le cas échéant, des économies pourraient être attendues.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du larotrectinib pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue et qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Tout comme le fabricant, l'INESSS a utilisé une approche par site tumoral pour estimer la population admissible au traitement. Toutefois, il a restreint la présentation des résultats du fabricant ainsi que sa propre analyse au fibrosarcome infantile et au sarcome des tissus mous. Les principales hypothèses retenues pour ces sites sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de nouveaux cas par type de tumeur (sur 3 ans)	Fibrosarcome infantile	2, 2 et 2 <sup>a</sup>
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	241, 243 et 246 <sup>c</sup>
Proportion de patients aux stades III/IV de la maladie	Fibrosarcome infantile	30 %
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	35 %
Nombre de patients aux stades III/IV de la maladie <sup>d</sup>	Fibrosarcome infantile	s. o.
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	s. o.
Proportion de patients évoluant vers un stade métastatique de la maladie	Fibrosarcome infantile	0 % <sup>e</sup>
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	50 %
Proportion de patients pour lesquels aucune option thérapeutique n'est jugée satisfaisante	s. o.	100 %
Taux de traitement	%	90 %
Proportion de patients pour lesquels une quantité de tissus est suffisante pour effectuer un test	%	95 %
Proportion de patients testés pour une fusion d'un gène <i>NTRK</i> (sur 3 ans)	Fibrosarcome infantile	100 %
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	100 %
Fréquence d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	Fibrosarcome infantile	90 %
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	1 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	Fibrosarcome infantile	30 %
	Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	80 %
Nombre estimé de patients admissibles (sur 3 ans)	%	1, 1 et 1
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Parts de marché du larotrectinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	90, 90 et 90 %
Provenance de ces parts de marché	Meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Durée moyenne de traitement par le larotrectinib Fibrosarcome infantile Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	■ mois ■ mois	■ mois <sup>f</sup> Moyenne faible : ■ mois Moyenne élevée : ■ mois
Coût moyen de traitement par le larotrectinib Fibrosarcome infantile Sarcome des tissus mous <sup>b</sup>	■ \$ ■ \$	45 799 à 151 311 \$ <sup>g</sup> Moyenne faible <sup>h</sup> : 187 405 \$ Moyenne élevée <sup>h</sup> : 326 909 \$

NTRK : Récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; s. o. : Sans objet.

- a Ce nombre est estimé à partir des données de Statistiques Canada (estimation de la population au 1<sup>er</sup> juillet 2020), de celles de Ries (1999) et de celles Perreault (2021).
- b Sarcome des tissus mous, sauf le fibrosarcome infantile.
- c Ce nombre est estimé à partir des données de Bebb (2021).
- d Cette donnée provient d'une estimation du groupe de travail CANTRK.
- e L'évolution d'un stade antérieur vers le stade métastatique est jugée rare (Lagree 2011).
- f Selon l'avis d'experts, cette durée est considérée comme la durée maximale de traitement chez les patients pédiatriques.
- g Ces coûts tiennent compte d'une durée maximale de traitement de ■ mois chez les enfants dont la surface corporelle varie de 0,3 m<sup>2</sup> à 1 m<sup>2</sup>.
- h Ces coûts sont estimés à partir des délais moyens jusqu'à l'arrêt des traitements, issus du modèle pharmacoéconomique du fabricant dans son approche globale, représentant les durées moyennes de traitement.

En ne considérant que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, le fabricant s'attend à ce que le traitement de ■ patients ait une incidence sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Proportion de patients évoluant vers un stade métastatique de la maladie : Dans son analyse, le fabricant n'a pas considéré que des patients présentant un cancer à un stade précoce puissent évoluer vers le stade métastatique. L'INESSS les a intégrés dans son analyse. Si cette évolution est jugée rare pour le fibrosarcome infantile (Lagree 2011), elle touche environ la moitié des patients avec d'autres sarcomes des tissus mous (Thebaud 2012).
- Proportion de patients testés pour une fusion d'un gène *NTRK* : Les estimations du fabricant ont été faites pour l'ensemble du Canada, à partir d'une consultation auprès d'un groupe de travail formé par des experts (CANTRK 2018). L'INESSS a noté que l'analyse permettant la détection de la fusion d'un gène *NTRK* chez les patients atteints du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous est inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Ainsi, l'Institut prévoit que la réalisation du test se fera de manière systématique pour l'ensemble des patients atteints de ces tumeurs.
- Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments : L'estimation du fabricant pour le fibrosarcome infantile est élevée. À partir des données publiées de la RAMQ, l'INESSS obtient plutôt une valeur plus faible, soit de 30 %. Elle s'explique par le fait qu'une proportion importante d'enfants serait couverte par l'assurance de leurs parents.
- Parts de marché du larotrectinib : L'estimation de ces parts est faite sur la base des projections internes du fabricant pour l'ensemble des cancers. Sur la base de l'indication de paiement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

proposée, l'INESSS a élargi les parts de marché à la quasi-totalité des patients, en considérant qu'aucun traitement satisfaisant n'est disponible pour ces patients.

- Durée moyenne de traitement au larotrectinib : Le fabricant estime une durée de traitement de ■ mois en se basant sur la durée médiane de la survie sans progression issue des données de l'analyse primaire élargie (ePAS4). L'INESSS a quant à lui considéré plusieurs situations, en s'appuyant également sur les données de cette analyse. Premièrement, pour les patients qui présentent un fibrosarcome infantile, une période de ■ mois de traitement a été retenue en supposant un usage restreint dans le temps pour en limiter l'exposition. Dans certains contextes, une utilisation à visée néoadjuvante pourrait être faite dans le but de diminuer la taille de la tumeur en vue d'une résection chirurgicale non mutilante (DuBois, 2018). Deuxièmement, pour les patients atteints d'un sarcome des tissus mous, l'INESSS a conservé l'approche retenue par le fabricant dans son analyse pharmacoeconomique pour calculer le coût moyen d'acquisition du larotrectinib et tenir compte de l'incertitude entourant l'estimation de la durée de traitement. Cette approche consiste à regrouper les données disponibles de temps de traitement des patients atteints de l'ensemble des cancers, dont les résultats sont au-dessus de la moyenne générale, et à faire de même avec ceux qui sont en dessous. Ainsi, deux moyennes de temps de traitement sont obtenues, une durée moyenne élevée et une durée moyenne faible. Cette approche comporte une limite importante, car est liée au regroupement de cancers avec des histologies et des patients aux profils variés. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

### Impacts budgétaires de l'inscription de Vitrakvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un fibrosarcome infantile ou d'un sarcome des tissus mous qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>				
Scénario inférieur <sup>b</sup>	54 137 \$	132 219 \$	171 430 \$	357 786 \$
Scénario supérieur <sup>c</sup>	72 773 \$	195 909 \$	285 971 \$	554 654 \$
Nombre de personnes	1	2	2	3 <sup>d</sup>
<b>IMPACT NET<sup>e</sup></b>				
RAMQ				
Scénario inférieur <sup>b</sup>	54 343 \$	132 722 \$	172 082 \$	359 147 \$
Scénario supérieur <sup>c</sup>	73 050 \$	196 654 \$	287 058 \$	556 763 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>f</sup>			108 685 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>g</sup>			629 813 \$

NTRK : Récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne basse d'environ ■ mois chez les adultes.

c Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne haute d'environ ■ mois chez les adultes.

d Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

e Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

f Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne faible (■ mois) chez les adultes, d'une proportion de patients de stade III/IV du fibrosarcome infantile de 10 % et de la fréquence de la fusion d'un gène *NTRK* de 0,21 % pour le sarcome des tissus mous.

g Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne élevée (■ mois) chez les adultes, d'une proportion de patients de stade III/IV de 50 et 40 %, respectivement, pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, et de la fréquence de la fusion d'un gène *NTRK* de 100 % pour le fibrosarcome infantile.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 359 000 à 557 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du larotrectinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 3 patients seraient traités au cours de ces années.

### **Considérations éthiques**

D'un point de vue éthique les incertitudes en ce qui concerne la durée des traitements requis pour traiter les patients rendent difficile une évaluation juste de l'impact budgétaire associé à l'introduction du larotrectinib. Des clarifications en ce sens donneraient une plus grande transparence en ce qui concerne cet impact budgétaire.

### **PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données expérientielles et des considérations éthiques. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- Les fusions des gènes *NTRK* sont rares et leur incidence varie selon le site tumoral. Celle-ci est généralement très faible dans certains sites de cancer dont l'incidence est élevée, alors qu'elle est très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible.
- Le pronostic des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas clairement établi, mais les données disponibles ne laissent pas entrevoir qu'elle pourrait conférer un avantage de survie aux patients qui en sont porteurs.
- L'ampleur du besoin de santé diffère selon le site tumoral. Certains cancers ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour traiter les stades localement avancé et métastatique, tandis que d'autres ont très peu d'options thérapeutiques efficaces ou celles-ci sont très toxiques.
- Le larotrectinib s'administre par voie orale; son remboursement sera assumé par le régime général d'assurance médicaments.
- Les résultats obtenus des récentes mises à jour de l'analyse intégrée, bien que cohérents avec ceux de l'évaluation précédente, sont empreints d'incertitudes et l'ampleur de l'effet est toujours difficile à quantifier. Par ailleurs, le caractère agnostique du larotrectinib dans l'ensemble des tumeurs solides n'a pas été démontré.
- Pour certains sites tumoraux dont le besoin de santé est important, l'altération génomique est fréquente, le nombre de patients recrutés n'est pas négligeable considérant leur rareté, le taux de réponse est très élevé et le besoin de santé est important.
- L'analyse intégrée ne répond pas aux critères requis au devis d'une étude panier. Elle s'apparente à une série de cas. Faute d'ajustements pour la multiplicité des analyses liées aux nombreuses cohortes tumorales, ce devis n'oblige pas à considérer l'échantillon étudié comme une entité indivisible.
- Une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés permettant d'apprécier l'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement dans les essais non comparatifs. Afin de faire ce choix raisonné et en l'absence de recommandations de sociétés savantes, il apparaît acceptable de définir des conditions afin de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective. Elles ne sont toutefois pas validées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Compte tenu de la faiblesse méthodologique et selon les données disponibles, seuls le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous satisfont aux conditions établies. Étant donné que les incertitudes au regard de l'efficacité du larotrectinib sont très importantes, seul un caractère prometteur a pu être reconnu au larotrectinib pour le traitement de ces deux sites tumoraux.
- Le coût mensuel d'acquisition du larotrectinib est de ■■■ \$ pour les adultes et varie de ■■■ à ■■■ \$ pour les enfants.
- En l'absence de données comparatives valides, l'efficacité du larotrectinib ne peut être évaluée pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous. De plus, bien qu'il soit présumé que le larotrectinib sera administré dès que l'occasion se présentera, son positionnement au sein de l'arsenal thérapeutique demeure variable selon sa visée thérapeutique et son intention de traitement. De fait, ce positionnement incertain pose des difficultés additionnelles en termes d'évaluation comparative du larotrectinib et, donc, de son efficacité.
- Un faible nombre de patients admissibles au larotrectinib est attendu, soit trois patients sur un horizon de trois ans. Une incertitude demeure toutefois quant à la durée moyenne de traitement de ces patients : elle pourrait varier de ■■■ à ■■■ mois, selon le site tumoral. Cette différence de durée a une incidence sur le coût moyen de traitement du fibrosarcome infantile (45 799 à 151 311 \$) et du sarcome des tissus mous (187 405 à 326 909 \$).
- Le remboursement du larotrectinib pour ces patients entraînerait un impact budgétaire net sur trois ans de 359 000 à 557 000 \$.
- Aucun coût additionnel relatif aux analyses biomédicales permettant la détection d'une fusion d'un gène *NTRK* n'est à prévoir advenant l'inscription du larotrectinib pour les deux indications ciblées.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le larotrectinib sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les nouvelles données ne permettent toujours pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Le caractère agnostique du traitement sans égard aux types de tumeurs ne peut donc être reconnu.
- Pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, les résultats rapportés avec le larotrectinib sont suffisamment prometteurs pour justifier que l'INESSS en recommande le remboursement. En effet, pour ces cancers rares, le besoin de santé est important, peu ou pas d'options thérapeutiques sont disponibles et le nombre de patients recrutés de même que le taux de réponse tumorale objective obtenu sont d'ampleur raisonnable. Cette position pourrait évoluer

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

dans le temps, selon la publication de nouvelles données.

- Le larotrectinib est bien toléré et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients.
- En l'absence de données comparatives valides permettant d'apprécier et de quantifier l'effet du larotrectinib, son coût de traitement très élevé ne peut être justifié.
- Le remboursement du larotrectinib pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts d'au plus 557 000 \$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du larotrectinib pour le traitement des personnes atteintes d'un fibrosarcome infantile ou d'un sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK* constituerait une décision juste et raisonnable, s'il était inscrit sur les listes des médicaments avec des indications reconnues encadrant son utilisation et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du larotrectinib diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 3 600 \$ (scénario inférieur) et 5 500 \$ (scénario supérieur).
- Un partage de risques financiers a été proposé par le fabricant [REDACTED].  
[REDACTED] Advenant que ce partage de risques soit appliqué aux deux indications reconnues pour le paiement, l'impact net sur trois ans serait réduit d'environ 88 000 \$ (scénario inférieur) et 95 000 \$ (scénario supérieur).
- [REDACTED].

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S.** NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2):e000023.
- **Bebb DG, Banerji S, Blais N, et coll.** Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in adults. *Curr Oncol* 2021;28(1):523-48.
- **Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et coll.** ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340-66.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2020. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020.
- **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et coll.** Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
- **Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et coll.** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion–positive cancers in adults and children. *N Eng J Med* 2018;378(8):731-9.
- **DuBois SG., Laetsch TW, Federman N, et coll.** The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. 2018;124(21): 4241–4247.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancermedicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancermedicinal-products-man-revision-5_en.pdf).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Food and drug administration (FDA)**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rozlytrek (NDA 212726). Multi-discipline review. Émis le 15 août 2019. 632 p. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
- **Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et coll.** Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147-53.
- **Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ.** Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
- **Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et coll.** Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30(2):325-31.
- **Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et coll.** Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40.
- **Hong DS, Shen L, van Tilburg CM, et coll.** Long-term efficacy and safety of Larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin, virtuel.
- **Italiano A, Hong DS, Briggs A, et coll.** Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer. Affiche au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2020; 19 au 21 septembre, virtuel.
- **Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et coll.** Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-423.
- **Kirch R, Reaman G, Feudtner C, et coll.** Advancing a comprehensive cancer care agenda for children and their families: Institute of medicine workshop highlights and next steps. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:398-407.
- **Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et coll.** Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
- **Laetsch TW, Hawkins DS.** Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19(1):1-10.
- **Lagree M, Toutain F, Revillon Y, et coll.** Fibrosarcome infantile récidivant et métastatique: à propos d'un cas. *Archives de Pédiatrie*. 2011;18(1):28-32.
- **Lange AM, Lo HW.** Inhibiting TRK proteins in clinical cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):105.
- **Lassen U, Albert CM, Kummar S, et coll.** Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. Présentation orale au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2018; 19 au 23 octobre, Munich, Allemagne.
- **McDermott R, van Tilburg CM, Fargo AF, et coll.** Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. Présentation orale au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2020; 19 au 21 septembre, virtuel.
- **Nathan PC, Tsokos M, Long L, et coll.** Adjuvant chemotherapy for the treatment of advanced pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: the National Cancer Institute experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):449-454.
- **Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et coll.** Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):318-323.
- **Okamura R, Boichard A, Kato S, et coll.** Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018.
- **Perreault S, Chami R, Deyell RJ, et coll.** Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in pediatric patients. *Curr Oncol* 2021;28(1):346-66.
- **Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et coll.** *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999. Pub. No. 99-4649.
- **Thebaud E, Mezel A, Leroy X, et coll.** Les « fibrosarcomes » de l'enfant et de l'adolescent : un même nom pour différentes entités. *Bull Cancer*. 2012;99(6):715-22.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



- **Von Hoff DD.** There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Clin Cancer Res 1998;4(5):1079-86.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).