

ROZLYTREK^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Rozlytrek

Dénomination commune : Entrectinib

Fabricant : Roche

Forme : Capsule

Teneurs : 100 mg et 200 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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 Rozlytrek^{MC} sur les listes des médicaments, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1+*), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ROS1*;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

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 confirmée par imagerie.

Il est à noter que l'entrectinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase *ROS1*, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

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).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'entrectinib est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase (ITK) des récepteurs ALK (kinase du lymphome anaplasique), *ROS1* (proto-oncogène 1 c-ROS) et TRK (récepteurs kinases à tropomyosine) A, B et C. Il a la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique (Liu 2018). En effet, l'entrectinib n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux de la barrière hématoencéphalique, et n'est donc pas transporté de manière active hors du cerveau.

L'entrectinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif n'ayant jamais été traité par le crizotinib ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Rozlytrek^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec et que 6 600 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 85 % des cancers du poumon. Le taux de survie à 5 ans est de 17 %, tous stades confondus. Le réarrangement *ROS1* est rare; environ 1 à 2 % des tumeurs le présente. Le CPNPC *ROS1*+ est plus fréquent, chez des patients plus jeunes, non fumeurs et dont le cancer est d'histologie adénocarcinome, que d'autres types de cancer du poumon (Domblides 2017, Takeuchi 2012, Lin 2017, Joshi 2019). L'évolution naturelle et le pronostic du CPNPC *ROS1*+ sont peu documentés, tout comme l'efficacité des traitements actuels. Au diagnostic, environ 30 % des patients *ROS1*+ ont des métastases cérébrales, un facteur de mauvais pronostic.

La recherche de l'aberration *ROS1* a été introduite en 2019 dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Elle est recherchée au Québec chez l'ensemble des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde. Actuellement, le crizotinib (Xalkori^{MC}) est la seule thérapie ciblée remboursée au Québec pour le CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+. Avant l'arrivée du crizotinib, des chimiothérapies telles que le pemetrexed, en association avec un sel de platine, étaient utilisées. En ce qui a trait à l'immunothérapie, il est estimé que les patients non fumeurs ont généralement une moins bonne réponse à ce type de traitement (Norum 2018).

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

La pénétration dans le système nerveux central (SNC) des médicaments utilisés pour le CPNPC *ROS1+* est souhaitable, puisque la présence de métastases cérébrales est relativement fréquente chez les patients *ROS1+*. Toutefois, le crizotinib, qui est majoritairement utilisé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1+*, a une faible pénétration dans le SNC. Les différentes études sur le crizotinib chez cette population n'ont d'ailleurs pas évalué l'impact de ce médicament sur les métastases cérébrales (Michels 2019, Shaw 2014, Wu 2018). Il existe donc un besoin de santé pour une thérapie ciblée qui a notamment une bonne pénétration dans le SNC.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Drilon (2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, ainsi que la mise à jour non publiée de cette analyse. De plus, l'INESSS a analysé deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (Doebele 2019, Chu 2020).

Publication de Drilon

La publication de Drilon est une analyse qui amalgame les données de trois études, ALKA-372-001 (Drilon 2017), STARTRK-1 (Drilon 2017) et STARTRK-2 (non publiée). Il s'agit d'essais de phase I ou II de type panier, sans traitement comparateur et à devis ouvert. L'analyse regroupée a pour but d'évaluer l'activité anti-tumorale et l'innocuité de l'entrectinib chez des patients atteints d'un CPNPC caractérisé par un réarrangement *ROS1* et ayant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

Pour être inclus dans l'analyse regroupée de Drilon, les patients recrutés à travers les trois études devaient répondre aux critères suivants : 1) présence d'une fusion *ROS1* documentée, 2) naïfs aux inhibiteurs *ROS1*, 3) présence au départ d'une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009), 4) administration d'une ou plusieurs doses d'entrectinib et 5) suivi minimal d'au moins 12 mois à partir de la première dose. Ainsi, dans l'analyse des données regroupées, 134 sujets ont été sélectionnés. De ceux-ci, 81 ont été exclus de l'analyse pour obtenir une population à l'étude de 53 patients. Par ailleurs, la majorité des patients ont reçu l'entrectinib à la dose de 600 mg une fois par jour. Toutefois, quelques patients (11 %) ont reçu une dose inférieure ou supérieure à 600 mg par jour. L'entrectinib était administré jusqu'à la progression de la maladie. La poursuite du traitement était toutefois permise après la progression, et ce, à la discrétion des investigateurs.

Les paramètres principaux sont le taux de réponse tumorale objective (RTO) et la durée de la réponse, évalués par un comité indépendant. Il n'y a pas eu de test statistique formel (valeur p); aucun ajustement n'a donc été effectué pour tenir compte des deux paramètres principaux. Le seuil minimal pour considérer la RTO comme cliniquement significative a été établi à 50 %. Les principaux résultats de cette analyse, obtenus après un suivi médian de 15,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse regroupée de Drilon (2020)

Paramètre d'efficacité	Entrectinib (n = 53)	
	Pourcentage de patients, taux ou durée	IC95 %
Réponse tumorale objective ^a selon le comité indépendant	77,4 %	64 à 68 %
Réponse complète	5,7 %	nd
Réponse partielle	71,7 %	nd
Réponse tumorale objective ^a selon les investigateurs	75,5 %	62 à 86 %
Réponse intracrânienne ^a	55,0 %	32 à 77 %
Durée médiane de la réponse selon le comité indépendant	24,6 mois	11,4 à 34,8 mois
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	19 mois	12,2 à 36,6 mois
Probabilité d'être sans progression à 18 mois selon le comité indépendant	0,52	0,36 à 0,68
Survie médiane globale	Non atteinte	15,1 mois à non estimable
Survie globale estimée à 18 mois	82 %	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

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

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'analyse regroupée sont les suivants :

- Cette analyse est jugée d'un faible niveau de preuve. L'évaluation de la réponse au traitement par un comité indépendant selon des critères reconnus (Eisenhauer) atténue le risque de biais de détection causé par le devis ouvert.
- Le regroupement des données n'était pas prévu *a priori*, soit lorsque les devis des études ont été élaborés. Le fabricant indique que l'analyse regroupée a été réalisée dans le but de satisfaire aux demandes des organismes réglementaires. Puisqu'il y a une similarité des critères d'inclusion et d'exclusion des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2, et compte tenu de la rareté de l'altération génétique *ROS1* chez les patients atteints d'un CPNPC, le regroupement des données est jugé acceptable.
- Les raisons de l'exclusion de 85 patients de l'analyse regroupée sont bien explicitées. Elles étaient principalement en lien avec un suivi de moins de 12 mois.
- Dans le contexte d'étude de phase I ou II, la RTO est un paramètre jugé adéquat pour estimer l'activité anti-tumorale. En effet, à ce stade de développement clinique, les études sont de nature exploratoire et ont pour but de générer des hypothèses.
- En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, seule la RTO devrait être considérée comme paramètre principal. La durée de la réponse devrait être considérée comme une analyse exploratoire. À cet égard, la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a considéré que la RTO comme paramètre principal. Par ailleurs, l'INESSS considère que la réponse objective ne peut servir de paramètre de substitution pour extrapoler le bénéfice sur la survie globale, car la corrélation entre ces paramètres n'a pas été établie pour ce type de cancer avec altération *ROS1*.
- Le seuil minimal de signification clinique de 50 % pour le taux de RTO a été jugé adéquat.
- Aucune information n'est disponible quant au nombre de patients ayant reçu l'entrectinib suivant leur progression.

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).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci, majoritairement des femmes (64 %), sont d'un âge médian de 53 ans et ont un ECOG de 0 (38 %) ou 1 (53 %). Environ 59 % des patients n'ont pas d'antécédents de tabagisme. La présence de métastases cérébrales au diagnostic a été observée chez 43 % des patients.
- Il est à noter que l'intention de traitement n'était pas spécifiée dans les critères d'inclusion et d'exclusion. Seulement 32 % des patients ont reçu le médicament en première intention, ce qui est jugé faible par les experts consultés. En effet, ceux-ci sont d'avis que la plupart des patients recevraient un inhibiteur *ROS1* en première intention en présence d'un tel réarrangement génétique. Les principaux traitements antérieurs reçus sont la chimiothérapie (79 %) et les thérapies ciblées autres qu'un inhibiteur *ROS1* (17 %). Notons que deux patients ont reçu le crizotinib précédemment dans cette analyse, même si cela était un critère d'exclusion.
- Hormis le fait qu'un pourcentage jugé peu élevé de patients ont reçu l'entrectinib en première intention, la population semble représentative d'une population atteinte d'un CPNPC *ROS1+* qui serait traitée au Québec, soit une population relativement jeune, majoritairement féminine et non fumeuse, dont presque la moitié présente des métastases cérébrales au diagnostic.
- L'absence de comparateur est une limite, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant qu'une grande incertitude quant à l'évolution naturelle de la maladie et au pronostic de ces patients est présente.

Efficacité

Les résultats montrent que l'entrectinib entraîne une réponse tumorale objective chez 77 % des patients de l'échantillon, ce qui est cliniquement significatif, selon le seuil de signification de 50 % prédéfini. La plupart des réponses sont toutefois partielles. Il est relevé que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour l'ensemble de la cohorte est bien au-dessus du seuil de signification, ce qui rassure sur l'importance de l'effet global. Ces réponses sont jugées durables, même si une différence importante est observée entre les investigateurs (16,6 mois) et le comité indépendant (24,6 mois) quant aux médianes de durée de la réponse. Cette différence est difficilement explicable; il existe donc une incertitude quant à l'ampleur de la durée de la réponse. Notons qu'une analyse de sensibilité a été réalisée sur les 25 patients exclus de cette analyse, qui avaient reçu un inhibiteur *ROS1* antérieurement et qui étaient atteints d'un CPNPC *ROS1+* ou ALK+. Elle révèle qu'aucune réponse n'a été observée chez ces patients. À la lumière de ces données, l'administration de l'entrectinib à la suite d'un inhibiteur *ROS1* ne semble pas efficace. Quant à la survie sans progression, la médiane de 19 mois est jugée très importante. Aucune conclusion ne peut être tirée sur la survie globale, la médiane n'étant pas atteinte au moment de l'analyse.

Une analyse de sous-groupes a été effectuée sur les 23 patients ayant une tumeur primaire au SNC. Les résultats indiquent un taux de RTO de 74 %, avec une réponse intracrânienne de 55 %. Selon les experts consultés, ces pourcentages sont jugés très importants. La réponse intracrânienne confirme la pénétration de l'entrectinib dans le SNC et son efficacité sur les métastases cérébrales.

Innocuité

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'entrectinib chez les patients *ROS1+* sont la dysgueusie (42 %), la constipation (33 %), les

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).

étourdissements (32 %), la diarrhée (28 %), la prise de poids (26 %) et la fatigue (24 %). Des effets indésirables de grades 3 ou 4 sont survenus chez 35 % des patients. Les plus fréquents sont la prise de poids (7 %) et les neutropénies (4 %). La dose d'entrectinib a été réduite chez 30 % des sujets et sept patients (5 %) ont cessé le traitement en raison des effets indésirables. Sept décès (5 %) ont été observés, mais aucun ne serait lié au traitement. Les résultats d'innocuité dans la population d'efficacité (355 patients) sont similaires à ceux des patients *ROS1+*. Somme toute, la toxicité de l'entrectinib semble acceptable et les effets indésirables observés peuvent être pris en charge.

Mise à jour des données de la publication de Drilon

Après un suivi additionnel de 11 mois, 41 patients sont ajoutés à l'analyse précédente. Ces nouveaux patients avaient sensiblement les mêmes caractéristiques cliniques que ceux inclus dans l'analyse principale. Il est à noter toutefois qu'ils avaient reçu moins de traitements précédemment et que le pourcentage de patients avec des métastases cérébrales était moindre. Les résultats montrent que le taux de RTO selon le comité indépendant obtenu chez les 94 patients maintenant inclus dans l'analyse regroupée est similaire à celui de la cohorte initiale (■ %). La survie sans progression (■ mois) et l'efficacité intracrânienne sont aussi légèrement plus faibles (■ %). Toutefois, la durée médiane de la réponse a grandement diminué (■ mois). Ainsi, cette mise à jour renforce les données de l'analyse principale puisqu'en augmentant le nombre de patients, les résultats se maintiennent globalement.

Comparaisons indirectes

Le comparateur jugé le plus pertinent pour l'évaluation de l'entrectinib est le crizotinib, un autre inhibiteur *ROS1*. En l'absence de données provenant d'une étude comparative directe entre ces deux molécules, deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (Doebele 2019, Chu) ont été appréciées.

Étude de Doebele (2019)

Cette comparaison indirecte a été soumise par le fabricant. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib comparativement à celles du crizotinib. Les données cliniques concernant l'entrectinib ont été obtenues chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1+* dans le cadre des études STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA-372-001 (Doebele 2018). Quant à celles sur le crizotinib, elles proviennent des données obtenues en contexte de vie réelle, issues de la base de données sur la santé de Flatiron Health (Flatiron Health Analytic Database, New York, NY, États-Unis). Cette base de données, qui contient des renseignements diversifiés sur les plans démographique et géographique, renferme les données longitudinales des dossiers de santé électroniques de plus de 2,1 millions de patients américains atteints d'un cancer. Toutefois, seuls les patients atteints d'un CPNPC *ROS1+* présentant des caractéristiques comparables ont été retenus pour cette comparaison. Les sujets qui présentaient des métastases au SNC au moment du diagnostic ou du recrutement dans l'étude étaient inclus. Les 53 patients du groupe entrectinib ont été appariés aux 69 sujets du groupe crizotinib à l'aide d'un score de propension, obtenu par une analyse de régression logistique à multiples variables. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient le sexe, la race, la présence de métastases cérébrales au départ, ainsi que le nombre et le type de traitements antérieurs. Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant l'arrêt du traitement. La survie sans progression et la survie globale ont aussi été évaluées. Enfin, la comparaison du profil d'innocuité de l'entrectinib par rapport à celui du crizotinib n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise.

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).

Après appariement, le temps médian écoulé avant l'arrêt du traitement est de 14,6 mois dans le groupe entrectinib et de 8,8 mois dans le groupe crizotinib (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,64 avec un IC95 % de 0,40 à 1,02). En ce qui a trait à la survie sans progression, la médiane est de 19 mois contre 8,8 mois, respectivement (RRI 0,44 [IC95% 0,26-0,74]). La survie médiane globale n'a pas été atteinte avec l'entrectinib et elle est de 18,5 mois avec le crizotinib. Il est à noter que les résultats obtenus dans différentes études évaluant le crizotinib (Michels 2019, Shaw 2014, Wu 2018) sont meilleurs que ceux présentés en contexte de vie réelle. Ainsi, les résultats découlant de cette comparaison indirecte sont en défaveur du crizotinib, ce qui a pu surestimer l'effet observé de l'entrectinib. De plus, cette comparaison présente certaines limites, notamment le recours à des méthodes différentes pour mesurer la survie sans progression (critères RECIST) et la survie sans progression en contexte de vie réelle (notes sur la progression consignées au dossier du patient par le médecin), les différences quant à la fréquence et à la nature des tests de détection des biomarqueurs utilisées dans le cadre des études (séquençage de nouvelle génération [SNG]) et en contexte de vie réelle (méthode d'hybridation in situ par fluorescence [FISH]), ainsi que la disponibilité limitée sur le statut de performance selon l'ECOG dans le groupe crizotinib. Ces éléments font qu'il est difficile d'apparier les patients de façon optimale. En ce qui a trait à la survie globale, l'INESSS ne peut tirer de conclusion sur ce paramètre, car les traitements subséquents sont inconnus et les patients n'ont pas été traités au cours des mêmes années. Les thérapies pouvaient donc être différentes, ce qui a pu influencer la survie globale.

En conséquence, bien que cette comparaison montre un gain avec l'entrectinib comparativement au crizotinib sur le temps écoulé avant l'arrêt du traitement, la survie sans progression et la survie globale, le faible niveau de preuve des données incluses et les limites méthodologiques rendent très incertains ces avantages de l'entrectinib comparativement au crizotinib.

Étude de Chu

Cette comparaison indirecte, répertoriée par l'INESSS, a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib comparativement à celles du crizotinib. Les données cliniques concernant l'entrectinib ont été obtenues chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1+* dans le cadre des études STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA-372-001 (Drilon 2020). Quant à celles du crizotinib, elles proviennent des données obtenues de l'étude PROFILE 1001 (Shaw 2014), un essai de phase I/II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1+*. Les 53 patients du groupe entrectinib ont été appariés aux 50 sujets du groupe crizotinib à l'aide d'un score de propension, obtenu par une analyse de régression logistique à multiples variables. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales sont le sexe, le statut de performance selon l'ECOG, l'historique de tabagisme, l'âge, le stade de la maladie à l'enrôlement, ainsi que l'intention de traitement. Il est à noter que le pourcentage de métastases cérébrales n'est pas rapporté dans l'étude PROFILE 1001. Ainsi, trois scénarios sur le pourcentage de patients ayant des métastases cérébrales dans le groupe crizotinib ont été explorés : 1) 18,1 %, comme rapporté par l'étude de Wu, 2) 24,64 %, comme observé en contexte de vie réelle, données issues de la base de données sur la santé de Flatiron Health, 3) 43 % provenant de l'analyse regroupée de Drilon (2020). Toutefois, en raison de sa faible pénétration dans le SNC, il est peu probable que ce scénario représente la réalité. Les paramètres évalués sont la survie sans progression (selon les investigateurs et le comité indépendant), la survie globale, le taux de RTO et l'arrêt lié aux effets indésirables.

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).

Après appariement, les résultats ne permettent pas de distinguer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib de celle du crizotinib, puisque les intervalles de confiance croisent le 1 pour les survies sans progression et globale, ainsi que pour les arrêts en raison d'effets indésirables. Cela est valable pour tous les scénarios, sauf le troisième évaluant la survie sans progression selon les investigateurs. En effet, cette analyse suggère que le risque de progression serait plus important avec l'entrectinib. Les résultats sur la TRO semblent montrer toutefois une supériorité de l'entrectinib par rapport au crizotinib.

Cette comparaison semble avoir certains avantages par rapport à celle de Doebele, notamment en ce qui a trait à la performance du comparateur, qui est similaire aux autres études ayant évalué ce traitement, aux méthodes utilisées pour mesurer la survie sans progression et à la nature des tests de détection des biomarqueurs utilisés ainsi que la présence des données sur le statut de performance selon l'ECOG dans le groupe crizotinib. De plus, le niveau de preuve de l'étude PROFILE 1001 est légèrement meilleur que celui de l'étude en contexte de vie réelle. Toutefois, comme pour la comparaison de Doebele, les résultats de cette comparaison sur la survie globale ont pu être affectés par l'absence d'information sur les traitements subséquents dans l'étude PROFILE 1001 ainsi que par les périodes de traitement, différentes entre les deux études.

Ainsi, en raison de la meilleure qualité méthodologique de la comparaison indirecte de Chu par rapport à celle de Doebele, il semble plus probable que l'efficacité de l'entrectinib soit similaire à celle du crizotinib. Quant à l'innocuité, les résultats de cette comparaison sont insuffisants pour conclure sur ce paramètre.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Bien que ces données regroupées soient de faible niveau de preuve, les cliniciens consultés estiment que l'entrectinib changera l'évolution du CPNPC *ROS1+*. En effet, l'ampleur de l'effet de cette molécule est très importante, avec un pourcentage de réponse tumorale objective observé jugé élevé et une durée de la réponse prolongée.

En l'absence d'une comparaison robuste entre l'entrectinib et le crizotinib, les cliniciens sont d'avis qu'un faisceau d'indices porte à croire que l'entrectinib a au moins une efficacité similaire à celle du crizotinib, puisqu'ils ont un mécanisme d'action similaire. La comparaison indirecte de Chu appuie d'ailleurs cette hypothèse. Ces cliniciens notent toutefois que l'entrectinib semble avoir une meilleure pénétration dans le SNC. Les experts soulignent que les métastases cérébrales, si elles ne sont pas contrôlées, ont un impact majeur sur l'autonomie des patients, leurs symptômes neurologiques et leur statut de performance. Ainsi, en réduisant la taille de ces métastases avec l'entrectinib, la qualité de vie des patients pourrait s'améliorer. Cela représente un avantage important de l'entrectinib par rapport au crizotinib, puisque l'efficacité de ce dernier sur les métastases cérébrales n'a pas été évaluée dans les

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).

études. Il est à noter qu'une meilleure pénétration dans le SNC avec l'entrectinib pourrait se refléter sur un gain de survie sans progression, mais cela reste à démontrer; un gain de survie globale est encore plus incertain. Quant au profil d'innocuité, les cliniciens jugent qu'il est probablement légèrement meilleur, d'après leur expérience clinique du crizotinib; ce possible avantage de l'entrectinib est toutefois incertain. Il est important de souligner que ces hypothèses sont basées sur des données à court terme. Il y a une plus grande incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces traitements à long terme.

Bien que la majorité des patients ait reçu l'entrectinib en deuxième intention ou plus dans les études retenues, les cliniciens mentionnent qu'ils vont préférer l'entrectinib au crizotinib en première intention, principalement du fait de son efficacité accrue dans le SNC.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'entrectinib est démontrée pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1*+).

Motifs de la position unanime

- En raison de la faible prévalence du CPNPC *ROS1*+, des données d'un meilleur niveau de preuve qu'une analyse regroupée d'essais de phase I et II seraient difficiles à obtenir.
- L'analyse regroupée montre un taux de réponse objective de 77 %, d'une ampleur jugée cliniquement significative. Il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel de l'entrectinib, en raison du pronostic des patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+ et de la réponse méconnue aux traitements actuellement disponibles.
- L'entrectinib ne semble pas efficace lorsqu'il est administré à la suite d'un inhibiteur *ROS1*.
- En l'absence d'une comparaison robuste, l'INESSS est d'avis que l'entrectinib a une efficacité et une innocuité non incrémentales par rapport au crizotinib, vu leur mécanisme d'action similaire et les résultats d'une comparaison indirecte.
- Le comité reconnaît un effet sur les métastases cérébrales, avantage non démontré avec le crizotinib. En réduisant la taille de ces métastases avec l'entrectinib, la qualité de vie des patients pourrait s'améliorer. Il est toutefois très incertain que cet avantage se traduise par un gain de survie sans progression.
- L'entrectinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 et de 200 mg d'entrectinib est respectivement de 48 et de 95 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'une dose quotidienne de 600 mg, est de 8 580 \$. Ce coût, pour une même période, est supérieur à celui du crizotinib (7 800 \$).

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) de l'entrectinib comparativement au crizotinib pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+. Cette analyse probabiliste :

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).

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité de la cohorte de patients;
- s'appuie sur différentes sources pour documenter les données cliniques, notamment la comparaison indirecte ajustée non publiée précitée;
- retient les valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 3-levels* (EQ-5D-3L) provenant de l'étude de Labbé (2017) chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant une translocation *ALK+*;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements, d'administration des médicaments, des analyses biomédicales, du suivi médical ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent les pertes de productivité pour les patients.

Selon le fabricant, le RCUI moyen de l'entrectinib en comparaison du crizotinib est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est d'environ ■ %. Selon l'approche déterministe, le RCUI serait plutôt de ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. L'interprétation de ses résultats est toutefois jugée hasardeuse, particulièrement en raison de la faiblesse des données d'efficacité. En effet, bien que l'entrectinib semble avoir une meilleure pénétration dans le SNC, celle-ci pouvant se traduire par une amélioration de la survie sans progression et de la qualité de vie des patients, cet avantage est hautement incertain. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité somme toute comparables entre l'entrectinib et le crizotinib, une analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS, en s'appuyant notamment sur les données de durée du traitement tirées du modèle du fabricant. Il en ressort que le coût moyen de traitement de l'entrectinib (164 954 \$) est supérieur à celui du crizotinib (150 042 \$).

L'INESSS ne peut exclure la plausibilité d'un gain de survie sans progression en faveur de l'entrectinib. À partir du modèle pharmacoéconomique du fabricant, il a généré des scénarios exploratoires traduisant en RCUI l'incertitude entourant l'ampleur de ce potentiel gain. Ces scénarios reposent sur des données d'efficacité comparative tirées de la comparaison indirecte non publiée précitée ainsi que d'une seconde source de données fournie par le fabricant, reposant notamment sur les données de l'étude PROFILE 1001. Ils présument un gain moyen de survie sans progression variant de 2 à 11 mois, ainsi que l'absence d'un gain de survie globale. Des modifications de moindre importance ont également été effectuées, notamment en ce qui concerne les traitements subséquents. Il ressort de ces scénarios des résultats qui varient de 598 982 à 4 565 276 \$/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces résultats constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et que des données cliniques comparatives de meilleure qualité sont requises pour apprécier adéquatement cet aspect.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'entrectinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1+* est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec (sur 3 ans)	7 042, 7 204 et 7 369	s. o.
Proportion de patients atteints de CPNPC	■ %	s. o.
Proportion des nouveaux cas au stade localement avancé ou métastatique	■ %	s. o.
Proportion des CPNPC qui se prêtent au test de dépistage de la mutation du gène <i>ROS1</i> (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	s. o.
Proportion de CPNPC <i>ROS1+</i>	■ %	s. o.
Proportion des CPNPC au stade localement avancé ou métastatique traitée	■ %	s. o.
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	15, 15 et 15 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Crizotinib	Crizotinib
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée en début d'année	Intégration graduelle
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen des traitements		
Entrectinib	■ \$	164 954 \$ ^b
Crizotinib	■ \$	150 042 \$ ^b

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase; s. o. : Sans objet.

a Estimations dérivées des statistiques de facturation de la RAMQ (médicament d'exception et mesure du patient d'exception) sur la période s'échelonnant de mars 2019 à février 2020.

b Coût estimé à partir du temps de traitement tiré du modèle pharmacoéconomique du fabricant. Une même durée de traitement a été retenue pour l'entrectinib et le crizotinib.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est attendu sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés et les modifications ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

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).

- Nombre de patients admissibles au traitement : Au lieu de retenir l'approche épidémiologique du fabricant, l'INESSS a dérivé ce nombre à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, notamment issues du remboursement du crizotinib dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Par ailleurs, en raison du faible nombre de cas incidents, il est présumé stable dans le temps. Ce nombre pourrait cependant être plus élevé avec la systématisation du test de dépistage du réarrangement *ROS1*. Cette modification diminue légèrement le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.
- Provenance de ses parts de marché : Dans le scénario du fabricant ainsi que dans celui de l'INESSS, les parts de marché proviennent du crizotinib. Toutefois, l'analyse réalisée par le fabricant tient compte d'un marché actuel croissant dans lequel le crizotinib acquiert des parts de marché des chimiothérapies, alors que celle de l'INESSS considère le marché actuel du crizotinib comme étant mature. Ainsi, conformément à l'avis des experts consultés, en présence d'un réarrangement *ROS1*, le crizotinib est préféré à une chimiothérapie ou à une immunothérapie. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.
- Parts de marché de l'entrectinib : Selon le fabricant, il obtiendrait un peu plus de [REDACTED] du marché ciblé dans les trois ans suivant son inscription. Selon l'avis des experts consultés par l'INESSS, la potentielle amélioration de la survie sans progression par une meilleure pénétration dans le SNC se traduirait par un remplacement de l'usage du crizotinib par l'entrectinib pour l'ensemble des patients. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.
- Coût moyen de traitement : Les coûts de traitement dans l'analyse du fabricant sont estimés à l'aide des données de survie médiane sans progression tirées de l'analyse regroupée précitée pour l'entrectinib ([REDACTED] mois) et de l'étude PROFILE 1001 pour le crizotinib ([REDACTED] mois). L'INESSS a plutôt estimé ce coût à l'aide des données relatives au temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement, provenant du modèle pharmacoeconomique et dérivé de l'analyse regroupée. Dans l'hypothèse d'une efficacité comparable, la même durée de traitement a été retenue pour le calcul du coût de l'entrectinib et du crizotinib.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rozlytrek^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1+* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	717 308 \$	1 669 765 \$	2 244 937 \$	4 632 010 \$
Nombre de personnes	15	27	34	45 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	65 210 \$	151 797 \$	204 085 \$	421 092 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			252 655 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			589 529 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations tiennent compte d'un nombre inférieur de nouveaux patients par année, soit 9 au lieu de 15.

e Les estimations tiennent compte d'un nombre supérieur de nouveaux patients par année, soit 21 au lieu de 15.

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 de 421 092 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'entrectinib. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients seraient traités au cours de ces années.

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 Rozlytrek^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1*+).

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

Motifs de la position unanime

- L'entrectinib semble avoir une efficacité et une innocuité non incrémentales par rapport à celles du crizotinib. Sa pénétration dans le système nerveux central semble toutefois plus importante, ce qui pourrait avoir un impact positif sur les métastases cérébrales. Cependant, il est très incertain que cet avantage se traduise par un gain de survie sans progression.
- L'entrectinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+.
- L'entrectinib présente une efficacité et une innocuité comparables à celles du crizotinib, et ce, à un coût de traitement supérieur. Même en présumant un bénéfice de survie sans progression, il demeure une stratégie non efficiente selon les scénarios explorés. Rappelons que le crizotinib avait été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.
- Il est attendu que l'inscription de l'entrectinib engendre des coûts supplémentaires d'environ 421 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'entrectinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+ constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Selon ces analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'entrectinib diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 46 320 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle du crizotinib. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament augmenterait l'inefficience de l'entrectinib. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

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).

Xalkori^{MC}

Dans un souci de concordance, si l'entrectinib est inscrit sur les listes des médicaments, l'indication reconnue pour le paiement du crizotinib pour le traitement du CPNPC *ROS1+* devrait être modifiée. Elle deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ROS1*;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

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 confirmée par imagerie.

Il est à noter que le crizotinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase *ROS1*, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, et coll.** Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer. J Comp Eff Res 2020.
- **Doebele RC, Ahn M, Siena S, et coll.** OA02.01 efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2018;13(10): S321–22.
- **Doebele RC, Perez L, Trinh H, et coll.** Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoint for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world *ROS1* fusion -positive (*ROS1+*) NSCLC patients [abstract #2215]. Affiche présentée au World Conference on Lung Cancer (WCLC), 2019; 7 au 10 septembre 2019, Barcelone, Espagne.
- **Domblides C, Antoine M, Lavole A, et coll.** Crizotinib for *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer patients. Bull Cancer 2017;104(4):303-10.
- **Drilon A, Siena S, Ou SHI, et coll.** Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, *ROS1*, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7(4):400-9.
- **Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et coll.** Entrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21(2):261-70.
- **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.
- **Joshi A, Pande N, Noronha V, et coll.** *ROS1* mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. E Cancer medical science 2019;13:900.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017;18(4):388-395.e4.
- **Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, et coll.** *ROS1* Fusions Rarely Overlap with Other Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12(5):872-7.

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).

- **Liu D, Offin M, Harnicar S, et coll.** Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of *NTRK*, *ROS1*, and *ALK* fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1247-52.
- **Michels S, Bartomeu M, Schildhaus HU, et coll.** Safety and efficacy in patients with advanced or metastatic *ROS1*-rearranged lung cancer (EUCROSS) : A European phase 2 clinical trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1266-76
- **Norum J, Nieder C.** Tobacco smoking and cessation and *PDL1* inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open* 2018;3(6): e000406.
- **Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et coll.** Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
- **Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et coll.** *RET*, *ROS1* and *ALK* fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18(3):378-81.
- **Wu YL, Yang JCH, Kim DW et coll.** Phase II study of crizotinib in east asian patients with *ROS1*-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 36(14), 1405–1411 (2018).

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).