

25 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et alternatives pharmacologiques
en attente d'une chirurgie oncologique en
contexte d'urgence sanitaire – Cancer du
poumon

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86522-3 INESSS (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et alternatives pharmacologiques en attente d'une chirurgie oncologique en contexte d'urgence sanitaire – Cancer du poumon. Québec, Qc : INESSS; 2020. 27 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 : Alternatives pharmacologiques en attente d'une chirurgie oncologique en contexte d'urgence sanitaire – cancer du poumon

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITIONS DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS est d'avis que :

- Le traitement standard du :
 - cancer du poumon non à petites cellules avancé résécable de stade II est la chirurgie.
 - cancer du poumon non à petites cellules de stade III est une chimiothérapie néoadjuvante (doublet de chimiothérapie incluant un sel de platine).

Ces standards demeurent le premier choix de traitement et devraient être privilégiés lorsque le contexte le permet. Seules des circonstances exceptionnels et temporaires pourraient justifier des alternatives pharmacologiques.

- Les études recensées pour documenter ces situations ont été réalisées dans un contexte de traitement néoadjuvant incluant une chirurgie planifiée à un moment précis, suivi ou non d'un traitement adjuvant, dans le but d'obtenir une réponse tumorale suffisante pour permettre la chirurgie. Dans le contexte actuel d'urgence sanitaire où l'accès aux salles d'opération est fortement réduit, l'objectif est de prévenir la progression de la maladie dans l'attente de la chirurgie.
- Traitements justifiés en attente de la chirurgie dans un contexte d'urgence sanitaire :
Poumon (CPNPC) :

- Nivolumab (3 mg/kg q2 sem.). Dans l'étude, 2 ou 3 doses ont été administrées.
 - Atézolizumab (1 200 mg q3 sem.). Dans l'étude, 2 doses ont été administrées.
 - EGFR + : Erlotinib (150 mg/jour). Dans l'étude, le traitement a été administré durant 42 jours.
- *Notons qu'il n'est pas justifié d'administrer les traitements suivants (absences de données ou données insuffisantes en contexte néoadjuvant) :
- Pembrolizumab en monothérapie.
 - Association ipilimumab et nivolumab.
 - Association immunothérapie et chimiothérapie.
 - Thérapies ciblées chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+.
 - Thérapies ciblées chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.
 - Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait se limiter à celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
 - Rappelons que les traitements subséquents seront autorisés selon les indications reconnues pour le paiement en vigueur.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le traitement standard de certains cancers résécables est la chirurgie. Selon la présentation clinique, des traitements systémiques peuvent être administrés avant (traitement néoadjuvant) ou après cette dernière (traitement adjuvant).

En contexte d'urgence sanitaire et d'optimisation des salles d'opération, des alternatives pharmacologiques ont été proposées en contexte néoadjuvant afin de palier le délai potentiel à une chirurgie, parfois à visée curative, dont pourrait faire face certains patients atteints de cancers, notamment le cancer du poumon. Pour certaines d'entre elles, cette indication n'est pas homologuée par Santé Canada, et donc non évaluée par l'INESSS et non inscrite sur les listes des médicaments.

L'objectif de la demande est d'effectuer de courts résumés des données disponibles et une analyse succincte afin de soutenir les décisions des comités de pharmacologie, ou leur comité de convenance, et la RAMQ à recourir à l'usage de quelques médicaments préalablement ciblés dans un contexte hors indication.

Ce résumé pourrait appuyer une demande de remboursement individualisée, exceptionnelle et temporaire en milieu hospitalier (article 116 de la LSSSS). Il vise

également à soutenir la prise de décision par les assureurs public et privés, selon les mécanismes actuellement en place qui leurs sont propres, notamment celui du processus d'autorisation des médicaments en vertu de la mesure du patient d'exception du régime général d'assurance médicament.

Tableau 1. Site tumoral, indications ciblées et médicaments

Site tumoral	Indications ciblées	Médicaments
Poumon	Stades II et III en attente d'une chirurgie	<p>EGFR + : Afatinib, erlotinib, géfitinib et osimertinib</p> <p>ALK + : Alectinib, brigatinib, céritinib, crizotinib, lorlatinib</p> <p>ROS1 + : Crizotinib, entrectinib</p> <p>Immunothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (monothérapie) ▪ Pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie

MÉTHODOLOGIE

Méthodes de revue de littérature

Au moyen de la plateforme PubMed (banque de référencement MEDLINE) :

- Recherche de publications à l'aide des mots-clés :
 - Cancer du poumon (site tumoral) : *lung cancer, NSCLC, neoadjuvant, preoperative, ALK, ROS1.*
 - Cancer du poumon (médicaments) : *afatinib, alectinib, atezolizumab, brigatinib, ceritinib, entrectinib, erlotinib, géfitinib, lorlatinib, immunotherapy, nivolumab, osimertinib, pembrolizumab.*
- Recherche de publications avec la fonction *Similar articles* de PubMed à partir de chacun des articles inclus, en ajoutant un filtre constitué des mots-clés.
- Recherche de publications de lignes directrices avec les mots-clés et les filtres *Publication type/Guideline* et *Date – Publication/2010-present*.
- Les études incluant moins de 10 patients (cancer du poumon, ALK+, EGFR+ et ROS1+) et moins de 20 patients (cancer du poumon, immunothérapie) n'ont pas été retenues.

Littérature grise :

- Recherche dans Google avec les mots-clés mentionnés.
- Site Web du NCCN, de l'ASCO et de l'ESMO.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la Direction des services de santé, responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique et la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

1. Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) – Immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab)

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II est la résection chirurgicale.
- La chimiothérapie néoadjuvante (doublet à base de platine) peut être envisagée pour les cas de tumeurs de stade IIIA-N2 qui seraient potentiellement résécables advenant une réduction de la taille de la tumeur.
- L'immunothérapie n'est actuellement pas indiquée comme traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage de l'immunothérapie pour le traitement du CPNPC résécable ou potentiellement résécable, dans le but d'offrir une alternative pour stabiliser la maladie dans l'attente d'une chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS		Non
Indication(s) reconnue(s) sur la <i>Liste des médicaments - Établissements</i>		<p>Nivolumab ou Atézolizumab :</p> <p>En monothérapie pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine.</p> <p>Pembrolizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, chez les personnes, dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %. - En monothérapie pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine.
<i>Agences réglementaires</i>	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Études primaires (ayant inclus ≥ 20 patients)

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
Nivolumab		
<p>Checkmate-159</p> <p>[Reuss <i>et al.</i>, 2019; Forde <i>et al.</i>, 2018]</p> <p><u>Population</u></p>	<p><u>Réponse pathologique</u></p> <p>RPM² : 45 % (IC95 % 23-68)</p> <p>Stadification pathologique à la baisse : 40 %</p>	<p><u>Paramètres principaux</u></p> <p>Innocuité et faisabilité¹</p> <p>Chirurgie : 20 patients</p> <p>Pas de retard de la chirurgie</p>

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
<p>n = 21</p> <p>Stades I-IIIa résécables</p> <p>ECOG 0-1</p> <p><u>Devis</u></p> <p>Phase II (étude pilote) conduite dans 2 centres aux États-Unis</p> <p><u>Traitement</u></p> <p>2 doses Nivo. (3 mg/kg, J1, J15)</p> <p>Délai chirurgie : environ 4 sem. après le premier traitement</p>	<p><u>Réponse radiologique</u> (RECIST v1.1)</p> <p>RP : 10 % (2/21)</p> <p>MS : 86 % (18/21)</p> <p>MP : 5 % (1/21)</p> <p><u>Taux de survie sans récidence</u></p> <p>12 mois : 83 % (IC95 % 66-100)</p> <p>18 mois : 73 % (IC95 % 53-100)</p> <p>24 mois : 69 % (IC95 % 51-93)</p>	<p>Pas de toxicité non rapportée précédemment</p> <p><u>Tox. (tout grade)</u> : 23 % (5/22)</p> <p><u>Tox.(grades ≥ 3)</u> :</p> <p>Pneumonie : 1 patient</p> <p>Effet indésirable immunitaire à long terme cutané : 1 patient</p> <p>Aucun décès associé au traitement n'a été rapporté.</p>
<p>NEOSTAR (abrégé)</p> <p>[Cascone <i>et al.</i>, 2019]</p> <p>(recrutement en cours)</p> <p><u>Population</u></p> <p>n = 44</p> <p>Stades I-IIIa (lésion unique N2) résécables</p> <p>ECOG 0-1</p> <p><u>Devis</u></p> <p>Phase II randomisée unicentrique</p> <p><u>Traitements</u></p> <p>3 doses Nivo. (3 mg/kg, J1, J15, J29) vs Nivo. (3 mg/kg, J1, J15, J29) + Ipi. (1 mg/kg, J1)</p> <p>Délai chirurgie: nd</p>	<p><u>Paramètre d'évaluation principal</u></p> <p>Pour les 34 patients ayant eu une résection chirurgicale</p> <p>RPM : 29 %³ (20 % vs 43 %)</p> <p><u>Réponse radiologique</u> (RECIST v1.1)</p> <p>RTO : 22 %³</p> <p>RP : nd</p> <p>MS : nd</p> <p>MP : 15 %³ (3 patients dans chaque groupe)</p>	<p>Chirurgie : 34 patients (7 non réséqués, 3 en cours)</p> <p><u>Réduction des doses</u> : 3 patients</p> <p><u>Tox. (grades ≥ 3)</u> :</p> <p>Pneumonie : 1 patient (nivo.)</p> <p>Hypoxie : 1 patient (nivo.)</p> <p>Hypermagnésémie : 1 patient (nivo.)</p> <p>Diarrhée : 1 patient (nivo. + ipi.)</p> <p>1 patient est décédé d'une pneumonite, liée à l'administration du nivolumab.</p>
Nivolumab + chimiothérapie		
<p>NADIM (abrégé)</p> <p>[Provencio <i>et al.</i>, 2019]</p> <p><u>Population</u></p> <p>n = 46</p> <p>Stades IIIa résécables</p> <p>ECOG 0-1</p> <p><u>Devis</u></p> <p>Phase II multicentrique</p> <p><u>Traitements</u></p>	<p><u>Paramètre d'évaluation principal</u></p> <p>SSP à 24 mois</p> <p><u>Réponse pathologique</u></p> <p>RPM : 83 % (IC95 % 71-95)</p> <p>RPC : 71 % (IC95 % 54-87)</p> <p>Stadification pathologique à la baisse: 90 % (IC95 % 81-100)</p> <p><u>Réponse radiologique</u> (RECIST)</p> <p>RC : 7 % (IC95 % 0-16)</p> <p>RP : 71 % (IC95 % 56-85)</p> <p>MS : nd</p>	<p>Chirurgie : 41 patients</p> <p>Pas de retard de la chirurgie</p> <p>Aucun patient n'a été exclu de l'étude en lien avec une progression ou la toxicité du traitement</p> <p>Pas de détail disponible</p>

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
3 doses Nivo. (360 mg, 3 sem.) + Pacli. + Carbo.puis Nivo. adjuvant pendant 1 an Délai chirurgie : ≤ 10 sem. après le premier traitement	MP : nd	
Atézolizumab		
LCMC3 (abrégé) [Kwiatkowski <i>et al.</i> , 2019] Analyse intérimaire <u>Population</u> n = 101 Stades IB-III B résécables ECOG 0-1 <u>Devis</u> Phase II multicentrique <u>Traitements</u> 2 doses Atézo (1200 mg, J1, J22) puis atézo. adjuvant pendant 1 an Délai chirurgie : J40 (+/- 10j)	<u>Paramètre d'évaluation principal</u> RPM ² : 18 % (IC95 % 11-28) <u>Réponse pathologique</u> RPC : 5 % (4/82) <u>Réponse radiologique</u> (RECIST v1.1) RP : 7 % (6/82) MS : 88 % (72/82) MP : 5 % (4/82)	Chirurgie : 90 patients <u>Tox. (grades ≥ 3)</u> : 6 % 2 patients décédés non reliés au traitement (arrêt cardiaque post-chirurgie et décès lié à la progression)

Atézo. : atézolizumab; Carbo. : carboplatine; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; ipi. : ipilimumab ; MP : maladie progressive; MS : maladie stable; nd : non disponible; nivo. : nivolumab; pacli. : paclitaxel; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RPC : réponse pathologique complète; RPM : réponse pathologie majeure; RTO : réponse tumorale objective ; SSP : survie sans progression; tox. : toxicité.

1. La faisabilité a été définie par un retard de la chirurgie qui ne doit pas dépasser 37 jours.
2. La RPM est définie par ≤ 10 % de cellules tumorales viables.
3. Résultats pour l'ensemble des groupes nivolumab et nivolumab + ipilimumab.

Résultats principaux

- Aucune étude n'a évalué l'utilisation du pembrolizumab en contexte néoadjuvant pour le cancer du poumon. Les données disponibles concernant l'association ipilimumab et nivolumab sont insuffisantes.
- L'association immunothérapie et chimiothérapie (étude NADIM) a été exclue puisque cette option ne semble pas pertinente dans le contexte d'urgence sanitaire actuel.

Nivolumab

- Les résultats proviennent de l'étude Checkmate-159, une étude de phase II de faible niveau de preuve, sans comparateur (n = 21; CPNPC de stade II à IIIA = 17).
 - Le délai entre la première dose de nivolumab et la chirurgie a été de 4 semaines environ.

- L'administration du nivolumab a été associée à un faible taux de progression radiologique avant la chirurgie et à un taux élevé de maladie stable. Une réponse pathologique majeure a été observée chez 45 % des patients.
- Une survie sans récurrence à 24 mois de 69 % a été rapportée chez les patients qui ont été traités au nivolumab comme traitement néoadjuvant.

Atézolizumab

- Les résultats proviennent d'une analyse intérimaire de l'étude LCMC3 (abrégé), une étude de phase II sans comparateur (n = 101; CPNPC de stade II à IIIA = 90).
 - Le délai entre la première dose de traitement et la chirurgie a été d'environ 40 jours.
 - L'administration de l'atézolizumab a été associée à un faible taux de progression radiologique avant la chirurgie et à un taux élevé de maladie stable. Une réponse pathologique majeure a été observée chez 18 % des patients.
- Les résultats concernant la relation entre l'expression tumorale de PD-L1 et la réponse observée sont hétérogènes selon les études [Cascone *et al.*, 2019; Kwiatkowski *et al.*, 2019; Forde *et al.*, 2018].
- La toxicité associée au nivolumab ou à l'atézolizumab en monothérapie semble acceptable, semblable à ce qui a été rapporté des précédentes études évaluées pour d'autres indications reconnues. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

Limites

- Les études répertoriées sont de faible niveau de preuve. L'interprétation des résultats est grandement limitée en raison notamment en raison du petit nombre de patients recrutés et par l'absence de comparateur pour certains d'entre elles.
- Les résultats disponibles, sauf pour l'étude Checkmate-159, proviennent d'abrégés (études en cours, peu de détails disponibles, résultats non révisés pas des pairs).
- Les données ont été évaluées par les investigateurs.
- Peu de données sont disponibles concernant le suivi à plus long terme des patients.

Guides et consensus de pratique

- **NCCN.** Pour les patients avec un stade clinique IIIA (N2) avec une station ganglionnaire, une atteinte ganglionnaire médiastinale « non bulky », une chimiothérapie d'induction ou une radio-chimiothérapie peut être envisagée suivie d'une réévaluation du stade et d'une résection chirurgicale ou une chimio-radiothérapie seule.
- **ESMO.** Une chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée pour les stades II et III, ce qui permettrait de retarder la chirurgie de 3 mois (priorité élevée).

- NCCN et ESMO (COVID-19) : aucune mention n'a été faite sur l'utilisation d'une immunothérapie comme alternative afin de retarder une chirurgie pour les stades II à III

[European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020].

Autres particularités

- L'immunothérapie s'administre par voie intra-veineuse, ce qui implique des déplacements en centre hospitalier comparativement à l'absence de traitement.
- Un taux élevé de maladie stable a été observé. Ce paramètre nécessite plus de prudence que la réponse objective pour le suivi en contexte de COVID-19.
- Un phénomène d'hyperprogression associée à l'immunothérapie a été décrit (9 % des cas), ce qui pourrait apporter de la confusion dans le contexte actuel [Champiat *et al.*, 2017].

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II est la résection chirurgicale.
- Le doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine est le traitement standard préconisé pour réduire la taille des tumeurs potentiellement résécables dans l'objectif de les rendre résécables (certains cas de stade IIIA-N2).
- Si l'accès au bloc opératoire est limité en contexte d'urgence sanitaire, des traitements dont l'objectif est d'éviter la progression de la maladie en attendant la chirurgie pourraient être justifiés.
- Les évidences concernant l'utilisation de l'immunothérapie comme traitement pour retarder la chirurgie du CPNPC sont globalement de très faible niveau de preuve, ce qui limite la portée des résultats.
- Efficacité et innocuité
 - Les données suggèrent que le nivolumab et l'atézolizumab sont associés à des faibles taux de progression dans les délais des études disponibles. Le profil d'innocuité de ces deux molécules est favorable.
- Traitements possibles dans un contexte d'urgence sanitaire :
 - L'utilisation du nivolumab (3 mg/kg q2 sem.) ou de l'atézolizumab (1 200 mg q3 sem.) peut être envisagée en attendant la chirurgie. Dans les études, 2 ou 3 doses de nivolumab et 2 doses d'atézolizumab ont été administrées.
 - L'utilisation du doublet de chimiothérapie demeure justifiée pour les cas de CPNPC de stade II ou IIIA-N2; elle est aussi une option valable pour retarder la chirurgie chez les cas de stade II.

- En raison de l'absence de donnée dans un contexte néoadjuvant, l'utilisation du pembrolizumab n'est pas justifiée dans le but de retarder une chirurgie. Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la combinaison ipilimumab et nivolumab et la combinaison chimiothérapie et immunothérapie dans le contexte de l'urgence sanitaire.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.
- Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait respecter celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
- Advenant la progression de la maladie vers un stade inopérable ou métastatique, les traitements actuellement inscrits sur les listes seront remboursés si le cancer n'a pas progressé durant le traitement néoadjuvant.

RÉFÉRENCES

- Cascone T, William WN, Jr., Weissferdt A, Lin HY, Leung CH, Carter BW, Fossella FV. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15):8504.
- Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920-8.
- European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: LUNG CANCER. 2020. Disponible à : <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era>.
- Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86.
- Kwiatkowski DJ, Rush VW, Chaft JE, Johnson BE, Nicholas A, Wistuba I, Merrit R. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(Suppl):8503.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Short-Term Recommendations for Non-Small Cell Lung Cancer Management During the COVID-19 Pandemic. 2020. 4 avril 2020. Disponible à : https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_NSCLC.pdf.
- Provencio M, Nadal E, Insa A, Garcia Campelo R, Rubio JC, Domine M, Majem M. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study—Final data of patients who underwent surgical assessment. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15):8509.
- Reuss JE, Smith KN, Anagnostou V, Zhang J, Zahurak M, Caushi J, Chan HY. Neoadjuvant nivolumab in resectable non-small cell lung cancer: Extended follow-up and molecular markers of response. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15):8524.

2. Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) – Thérapie ciblée (EGFR+)

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II est la résection chirurgicale.
- La chimiothérapie néoadjuvante (doublet à base d'un sel de platine) peut être envisagée pour les tumeurs de stade IIIA-N2 qui seraient potentiellement résécables advenant une réduction de leur taille.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-ITK) ne sont actuellement pas indiqués comme traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage des EGFR-ITK pour le traitement du CPNPC EGFR+ résécable ou potentiellement résécable, dans le but d'offrir une alternative pour stabiliser la maladie dans l'attente d'une chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS		Non
Indications reconnues sur les listes des médicaments		<p>Afatinib, géfitinib ou osimertinib</p> <p>En monothérapie pour le traitement de 1^{ère} intention des personnes atteintes d'un CPNPC métastatique, présentant une mutation activatrice de la TK de l'EGFR.</p> <p>Erlotinib</p> <p>Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui ont eu un échec à une thérapie de 1^{ère} intention et qui ne sont pas éligibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de 2^{ème} intention; - qui ne présentent pas de métastase cérébrale symptomatique. <p>Osimertinib</p> <p>Traitement du CPNPC au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, porteur de la mutation T790M de l'EGFR, chez les personnes dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'un traitement avec un ITK de l'EGFR.</p>
Agences réglementaires	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Études primaires

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
Erlotinib		
<p>Zhong et coll. 2019 [1]</p> <p>EMERGING-CTONG 1103 n = 72 (A/B : 37/35)</p> <p>Suivi médian : 14,1 (SSP) et 32,5 (SG) mois</p> <p><u>But :</u> Évaluer l'effet de l'erlotinib en contexte néoadjuvant / adjuvant</p> <p><u>Population :</u> -CPNPC, stade IIIA-N2, EGFR-mut exons 19 ou 21 -Chinoise</p> <p><u>Devis :</u> Phase II randomisée multicentrique, sans insu</p> <p><u>Traitements :</u> A) Erlotinib (150 mg/jour x 42 jours) → imagerie → Cx → Erlotinib (12 mois) B) Gemcitabine (1 200 mg/m² IV, jours 1 et 8) + cisplatine (75 mg/m² IV, jour 1) x 2 cycles de 21 jours → imagerie → Cx → gemcitabine + cisplatine x 2 cycles</p>	<p>A vs B</p> <p><u>Paramètre d'évaluation principal :</u> <u>Réponse tumorale objective :</u></p> <p>-TRO : 54,1 % vs 34,3 %</p> <p>RC = 2,26 (IC 95 % 0,87-5,84), p = 0,092</p> <p>-MP : 2,7 % vs 11,4 %</p> <p>-Aucune pRC</p> <p>-Stade N patho. à la baisse : 10,8 % vs 2,9 %</p> <p><u>Résection :</u></p> <p>-Pts opérés : 83,8 % vs 68,6 %</p> <p>-Résection complète (R0) : 73,0 % vs 62,9 %</p> <p><u>Survie sans progression :</u> Médianes : 21,5 vs 11,4 mois RRI = 0,39 (IC 95 % 0,23-0,67), p < 0,001</p> <p><u>Survie globale¹ :</u> Médianes : 45,8 vs 39,2 mois RRI = 0,77 (IC 95 % 0,41-1,45), p = 0,417</p>	<p>A vs B</p> <p><u>Toxicité tous grades (≥ 20 %) :</u></p> <p>-Globalement : 75,7 % vs 88,2 %</p> <p>-Rash : 67,6 % vs 29,4 %</p> <p>-Diarrhée : 24,3 % vs 0 %</p> <p>-Vomissement : 0 % vs 44,1 %</p> <p>-Anorexie : 0 % vs 41,2 %</p> <p>-Neutropénie : 0 % vs 38,2 %</p> <p>-Nausée : 0 % vs 32,4 %</p> <p>-Fatigue : 0 % vs 26,5 %</p> <p>-Anémie : 0 % vs 20,6 %</p> <p><u>Toxicité grades 3-4 :</u></p> <p>-Globalement : 0 % vs 29,4 %</p> <p>-Neutropénie : 0 % vs 17,6 %</p>
<p>Xiong et coll. 2019 [2]</p> <p>n = 19</p> <p>Suivi médian : nd</p> <p><u>But :</u> Évaluer si l'erlotinib en néoadjuvant améliore l'opérabilité et la survie</p> <p><u>Population :</u> -CPNPC, stade IIIA-N2, EGFR-mut (+)</p>	<p><u>Paramètre d'évaluation principal :</u> <u>Taux de résection radicale</u></p> <p>-Pts opérés : 73,7 %</p> <p>-Résection radicale : 68,4 %</p> <p><u>Réponse tumorale :</u></p> <p>-TRO : 42 %</p> <p>-MP : 11 %</p> <p>-Stadification patho. à la baisse : 21,1 %</p> <p><u>Survie sans progression :</u></p>	<p><u>Toxicité grades 1-2 :</u></p> <p>-Rash : 26,5 %</p> <p>-Diarrhée : 1 pt (5,3 %)</p> <p><u>Toxicité grades 3-4 :</u></p> <p>-Fonction hépatique anormale : 1 pt (5,3 %)</p> <p>-Leucopénie : 1 pt (5,3 %)</p> <p>-Infarctus cérébral : 1 pt (5,3 %)</p>

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
<p>-Chinoise</p> <p><u>Devis :</u></p> <p>-Phase II, 1 groupe, unicentrique</p> <p><u>Traitements :</u></p> <p>A) Erlotinib (150 mg/jour x 56 jours) → imagerie → Cx → chimio à base de platine</p>	<p>-Médiane : 11,2 mois</p> <p><u>Survie globale :</u></p> <p>Médiane : 51,6 mois</p>	
<p>Zhong et coll. 2015 [3]</p> <p>n = 24 (A/B : 12/12)</p> <p>Suivi médian : 24,4 mois</p> <p><u>But :</u></p> <p>Évaluer l'utilisation d'un traitement néoadjuvant guidé par le statut d'un biomarqueur.</p> <p><u>Population :</u></p> <p>-CPNPC, stade IIIA-N2 (T1-3), EGFR-mut (+/-)</p> <p>-Chinoise</p> <p><u>Devis :</u></p> <p>-Phase II non randomisée unicentrique</p> <p><u>Traitements :</u></p> <p>A) EGFR-mut (+) : erlotinib (dose nd x 42 jours) → imagerie → Cx</p> <p>B) EGFR-mut (-) : gemcitabine + carboplatine (doses nd x 3 cycles) → Cx</p>	<p>A vs B</p> <p><u>Paramètre d'évaluation principal :</u></p> <p><u>Réponse tumorale objective :</u></p> <p>TRO : 58,3 % vs 25 %, p = 0,18</p> <p>MP : 25 % vs 17 %</p> <p><u>Résection :</u></p> <p>-Pts opérés : 50 % vs 58 %</p> <p>-R0 : 50 % vs 71 %</p> <p><u>Survie sans progression :</u></p> <p>Médianes : 6,9 vs 9,0 mois, p = 0,071</p> <p><u>Survie globale :</u></p> <p>Médianes : 14,5 vs 28,1 mois, p = 0,201</p>	<p><i>Peu détaillé</i></p> <p><u>Erlotinib :</u></p> <p>-Rash : 100 % (16,7 % de grades 3-4)</p> <p>Diarrhée : 41,6 %</p> <p><u>Gemcitabine + carboplatine :</u></p> <p>-Thrombocytopénie, grade 4 : 25 %</p>
Géfitinib		
<p>Rizvi et coll. 2011 [4]</p> <p>n = 50 (EGFR-mut [+] : 21)</p> <p>Suivi médian : 44,1 mois</p> <p><u>But :</u></p> <p>Déterminer si la régression tumorale est corrélée à la</p>	<p>EGFR-mut (+)</p> <p><u>Paramètre d'évaluation principal :</u></p> <p><u>Réponse mineure de l'OMS² :</u></p> <p>diminution des mesures bidimensionnelles > 25 % :</p>	<p>EGFR-mut (+/-)</p> <p><u>Toxicité grades 1-2 :</u></p> <p>-Diarrhée : 52 %</p> <p>-Rash : 30 %</p> <p>-Fatigue : 26 %</p>

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
présence d'une mutation EGFR <u>Population :</u> -CPNPC, stade I-II (T1-2N0-1M0 ou T3N0M0), résécable, EGFR-mut (+/-) -Tabagisme ≤ 15 paquets-années ou histologie bronchioalvéolaire <u>Devis :</u> -Prospective, 1 groupe <u>Traitements :</u> Géfitinib (250 mg/jour x 21 jours) → imagerie → Cx → Géfitinib (3 ans si EGFR-mut [+] ou si réponse)	-Réponse mineure de l'OMS ² : 81 % -MP : 1 pt (4,8 %) <u>Survie sans progression à 2 ans :</u> 90 % <u>Survie globale :</u> 90 %	<u>Toxicité grade 3 :</u> Rash : 2 %

Cx : chirurgie; EGFR-mut : statut mutationnel du gène EGFR; IV : administration intraveineuse; MP : maladie progressive; nd : non disponible; néo : néoadjuvant; OMS : Organisation mondiale de la santé; patho. : pathologique; pRC : réponse pathologique complète; pt/pts : patient(s); R0 : résection complète; RC : rapport de cote; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective; Tx : traitement.

1. Après la progression de la maladie, 55 % des patients du groupe chimiothérapie ont reçu un EGFR-ITK.

2. Les auteurs expliquent qu'en raison du court délai entre le début du traitement et l'évaluation de la réponse la définition de *réponse mineure* de l'OMS a été utilisée.

Résultats principaux

- Aucune étude n'a évalué l'utilisation de l'osimertinib ou de l'afatinib en contexte néoadjuvant pour le traitement du cancer du poumon.
- Les données concernant l'utilisation du géfitinib comme thérapie néoadjuvante sont de faible niveau de preuve.
 - Étude de phase II (21 patients ont reçu le traitement, 20 présentaient une maladie de stade I).
 - Cinquante pour cent des cas de la cohorte totale (25/50) présentaient une composante d'adénocarcinome bronchioalvéolaire, une histologie dont la progression est reconnue comme étant plus lente.
 - Néanmoins, le taux de réponse est élevé et une progression a été constatée chez un seul patient.
- L'erlotinib est l'EGFR-ITK qui a été le plus étudié. Les meilleures données proviennent de l'étude de phase II randomisée EMERGING-CTONG 1103 (n = 72; niveau de preuve faible), qui a comparé l'erlotinib à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante.

- Cette étude, de faible puissance, n'a pas démontré que l'erlotinib permet d'obtenir un taux de réponse objective significativement supérieur à celui de la chimiothérapie. Cependant, le rapport de cotes montre une probabilité d'obtenir une réponse objective avec l'erlotinib > 2 par rapport à la chimiothérapie.
- Une progression de la maladie a été constatée chez un patient dans le groupe erlotinib contre 4 dans le groupe chimiothérapie.
- Les taux d'opération et de résection complète ont été numériquement plus élevés dans le groupe erlotinib.
- L'erlotinib a été moins toxique que la chimiothérapie; aucune toxicité de grades 3-4 n'a été constatée dans le groupe erlotinib alors que le taux a été de près de 30 % dans le groupe chimiothérapie. Les principales toxicités avec l'erlotinib ont été le rash et la diarrhée. Les neutropénies ont été fréquentes dans le groupe chimiothérapie.
- Deux autres études ont évalué l'usage de l'erlotinib. Elles confortent le constat que le taux de réponse objective avec l'erlotinib est élevé (42 % à 58 %) et qu'une progression est observée chez peu de patients.

Limites

- Étude EMERGING-CTONG 1103 :
 - Niveau de données probantes faible.
 - La taille de l'échantillon est petite, ce qui limite la puissance, la précision et la robustesse des estimations.
 - Quelques caractéristiques de base sont en déséquilibre entre les groupes, notamment, le groupe erlotinib comporte plus de cas de stade T1 que le groupe chimiothérapie, mais plus de cas de stade N2-multi-stations ganglionnaires.
 - Étude sans insu.
- Les deux autres études réalisées avec l'erlotinib sont de très faible niveau de preuve.

Guides et consensus de pratique

- **NCCN** et **ESMO** ont publié des recommandations à adopter dans le contexte lié à la COVID-19, mais aucune mention n'a été faite sur l'utilisation d'un EGFR-ITK en contexte néoadjuvant pour les stades II à III afin de retarder une chirurgie [5, 6].
- **NCCN**. Pour les patients avec un stade clinique IIIA (N2) avec une station ganglionnaire, une atteinte ganglionnaire médiastinale « non bulky », une chimiothérapie d'induction ou une radio-chimiothérapie peut être envisagée suivie d'une réévaluation du stade et d'une résection chirurgicale ou une chimio-radiothérapie seule [6].
- **ESMO**. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée pour les stades II et III, ce qui permettrait de retarder la chirurgie de 3 mois (priorité élevée) [5].

Autre particularité

- L'utilisation de l'erlotinib nécessite que le génotypage d'EGFR soit fait au préalable à partir de matériel biopsique.
- Les EGFR-ITK sont administrés par la voie orale.

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du CPNPC de stade II est la résection chirurgicale.
- Le doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine est le traitement standard préconisé pour réduire la taille des tumeurs potentiellement résécables dans l'objectif de les rendre résécables (certains cas de stade IIIA-N2).
- Si l'accès au bloc opératoire est limité en contexte d'urgence sanitaire, des traitements dont l'objectif est d'éviter la progression de la maladie en attendant la chirurgie pourraient être justifiés.
- Les évidences concernant l'utilisation d'un EGFR-ITK comme traitement pour retarder la chirurgie du CPNPC EGFR+ sont globalement de faible niveau de preuve, ce qui limite la portée des résultats.
- Efficacité et innocuité :
 - Les données disponibles suggèrent que l'erlotinib permet d'obtenir un taux de réponse élevé et un taux de progression faible.
 - L'erlotinib est moins toxique que la chimiothérapie (moins de risque de recours à des soins additionnels et moins de risque de complication en cas d'infection au coronavirus). De plus, il présente l'avantage d'être administré par voie orale (moins de visites à l'hôpital).
- Traitements proposés dans un contexte d'urgence sanitaire:
 - L'utilisation de l'erlotinib (150 mg/jour) peut être envisagée en attendant la chirurgie. Dans l'étude, le traitement a été administré durant 42 jours.
 - L'utilisation du doublet de chimiothérapie demeure justifiée pour les cas de CPNPC EGFR+ de stade IIIA-N2; elle est aussi une option valable pour retarder la chirurgie chez les cas de stade II.
- En raison de l'absence de donnée dans un contexte néoadjuvant, l'utilisation de l'osimertinib ou de l'afatinib n'est pas justifiée dans le but de retarder une chirurgie. Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du géfitinib dans le contexte de l'urgence sanitaire.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser. Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.

- Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait respecter celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
- Advenant la progression de la maladie vers un stade inopérable ou métastatique, les traitements actuellement inscrits sur les listes seront remboursés si le cancer n'a pas progressé durant le traitement néoadjuvant.

RÉFÉRENCES

- Zhong WZ, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(25): 2235-2245.
- Xiong L, et al. Erlotinib as Neoadjuvant Therapy in Stage IIIA (N2) EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective, Single-Arm, Phase II Study. *Oncologist* 2019; 24(2): 157-e64.
- Zhong W, et al. Phase II study of biomarker-guided neoadjuvant treatment strategy for IIIA-N2 non-small cell lung cancer based on epidermal growth factor receptor mutation status. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 54.
- Rizvi NA, et al. Molecular characteristics predict clinical outcomes: prospective trial correlating response to the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib with the presence of sensitizing mutations in the tyrosine binding domain of the EGFR gene. *Clin Cancer Res* 2011; 17(10): 3500-6.
- ESMO. ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: LUNG CANCER. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era> 2020.
- NCCN. Short-Term Recommendations for Non-Small Cell Lung Cancer Management During the COVID-19 Pandemic. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_NSCLC.pdf 2020. Cancer du poumon non à petite cellules (CPNPC) - ALK+

3. Cancer du poumon non à petite cellules (CPNPC) – Thérapie ciblée (ALK+)

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du CPNPC de stade II est la résection chirurgicale.
- La chimiothérapie néoadjuvante (doublet à base d'un sel de platine) peut être envisagée pour les tumeurs de stade IIIA-N2 qui seraient potentiellement résécables, advenant une réduction de la taille de la tumeur.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'ALK ne sont actuellement pas indiqués comme traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage des inhibiteurs de l'ALK pour le traitement du CPNPC ALK+ résécable ou potentiellement résécable, dans le but d'offrir une alternative pour stabiliser la maladie dans l'attente d'une chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS	Non
Indications reconnues sur les listes des médicaments	<p>Crizotinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK. - En monothérapie, pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK, et dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine. <p>Alectinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK. - En monothérapie, pour le traitement du CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK, et dont le cancer a progressé malgré l'administration du crizotinib. <p>Céritinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie, pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé non résécable ou métastatique chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK, et dont le cancer a progressé malgré l'administration du crizotinib. <p>Brigatinib</p> <p>Refus d'inscription ; valeur thérapeutique non reconnue en raison de preuves insuffisantes de son efficacité et de son innocuité.</p> <p>Lorlatinib</p> <p>Refus d'inscription ; valeur thérapeutique non reconnue en raison de preuves insuffisantes de son efficacité et de son innocuité.</p>

Agences réglementaires	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Étude primaire

Description de l'étude	Résultats						
[Zhang <i>et al.</i>, 2019]	n	cTNM	Durée de traitement, j	Réduction tumorale, %	ypTNM	Traitement adjuvant	SSM, mois
Suivi médian : non spécifié							
<u>Population</u>	1	cT1cN2M0 (IIIA)	30	58,3	ypT1aN2M0 (IIIA)	CT	8,1*
11 patients atteints d'un CPNPC ALK+ de stade localement avancé	2	cT1bN2M0 (IIIA)	42	33,3	ypT1bN2M0 (IIIA)	CT	16
	3	cT2bN2M0 (IIIA)	80	50,0	ypT1cN2M0 (IIIA)	crizotinib	5,3*
	4	cT2aN2M0 (IIIA)	82	80,8	ypTONOM0 (0)	crizotinib	5,1
<u>Devis</u>	5	cT2bN2M0 (IIIA)	63	42,2	ypTONOM0 (0)	crizotinib	4,6
Étude rétrospective	6	cT1cN2M0 (IIIA)	30	38,5	ypT1bN2M0 (IIIA)	RT	20*
<u>Traitement</u>	7	cT2aN2M0 (IIIA)	28	31,4	ypT1cN2M0 (IIIA)	crizotinib	14*
Crizotinib 250 mg PO BID	8	cT1bN2M0 (IIIA)	30	100	ypT1aN2M0 (IIIA)	CRT	9,2*
Durée médiane de traitement sous crizotinib : 30 jours (28–120)	9	cT1cN2M0 (IIIA)	30	10,7	ypT1cN0M0 (IA3)	aucun†	13
	10	cT3N2M0 (IIIB)	30	67,2	ypT3N2M0 (IIIB)	CRT	10,1
	11	cT2aN2M0 (IIIA)	120	85,7	ypT1aN2M0 (IIIA)	CT	11*
CT : chimiothérapie; CRT : chimioradiothérapie; RT : radiothérapie; SSM : survie sans maladie. * avec récidive. † Ce patient a subi une pneumonectomie.							
Réponse tumorale (RECIST1.1) : partielle 10/11 (90,9 %); maladie stable 1/11 (9,1 %)							
Réponse pathologique complète : 2/11 (18,2 %)							
Intervalle médian entre la fin du traitement et la chirurgie : 11 jours (7–25)							
Maladie récidivante (6 patients); durée médiane de SSM : 10,1 mois (5,3–20)							
BID : Deux fois par jour; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; PO : Voie orale.							

Résultats principaux

- Une réponse tumorale partielle a été observée chez la majorité (90 %, 10/11) des patients traités avec le crizotinib. Certains patients (18 %, 2/11) ont présenté une réponse pathologique complète.
- Les données concernant l'utilisation du céritinib, du lorlatinib, du brigatinib et de l'alectinib pour le traitement du CPNPC ALK+ résécable en contexte néoadjuvant sont manquantes ou insuffisantes.

Limites

- Le niveau de preuve associé à l'utilisation du crizotinib dans le contexte néoadjuvant est faible.
- Il s'agit d'une étude rétrospective incluant un faible nombre de patients.
- La durée de traitement sous crizotinib de même que l'intervalle entre la fin du traitement et la chirurgie étaient variables.
- Les modalités de traitement post-chirurgie n'étaient pas uniformes.

Guides et consensus de pratique

- Les documents consultés ne mentionnent pas l'utilisation des inhibiteurs d'ALK comme alternative en attente de la chirurgie.

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du CPNPC de stade II est la résection chirurgicale.
- Le doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine est le traitement standard préconisé pour réduire la taille des tumeurs potentiellement résécables dans l'objectif de les rendre résécables (certains cas de stade IIIA-N2).
- L'utilisation des inhibiteurs d'ALK comme alternatives pour pallier les délais d'accès à la chirurgie pour le traitement du CPNPC de stade localement avancé résécable et présentant un réarrangement du gène ALK, repose sur un niveau de preuve insuffisant. L'emploi de ce type de traitement dans un contexte d'urgence sanitaire n'est présentement pas justifié.
- Traitements proposés dans un contexte d'urgence sanitaire:
 - L'utilisation du doublet de chimiothérapie demeure justifiée pour les cas de CPNPC ALK+ de stade IIIA-N2; elle est aussi une option valable pour retarder la chirurgie chez les cas de stade II.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.

RÉFÉRENCES

Zhang C, Li SL, Nie Q, Dong S, Shao Y, Yang XN, et al. Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol* 2019;14(4):726-31.

4. Cancer du poumon non à petite cellules (CPNPC) – Thérapie ciblée (ROS1+)

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II est la résection chirurgicale.
- La chimiothérapie néoadjuvante (doublet à base d'un sel de platine) peut être envisagée pour les cas de tumeur de stade IIIA-N2 qui seraient potentiellement résécable advenant une réduction de la taille de la tumeur.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase de ROS1 ne sont actuellement pas indiqués comme traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage des inhibiteurs de ROS1 pour le traitement du CPNPC ROS1+ résécable ou potentiellement résécable, dans le but d'offrir une alternative pour stabiliser la maladie dans l'attente d'une chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS		Non
Indications reconnues sur les listes des médicaments		<p>Crizotinib</p> <p>- En monothérapie, pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ROS1 (surseoir à la décision).</p> <p>Entrectinib</p> <p>En monothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1 positif (sous-évaluation).</p>
Agences réglementaires	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Aucune étude n'a évalué l'utilisation du crizotinib et de l'entrectinib en contexte néoadjuvant pour le traitement du cancer du poumon.

Guides et consensus de pratique

- Les documents consultés ne mentionnent pas l'utilisation des inhibiteurs de ROS1 comme alternative en attente de la chirurgie.

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II est la résection chirurgicale.
- Le doublet de chimiothérapie à base de platine est le traitement standard préconisé pour réduire la taille de tumeurs potentiellement résécables dans l'objectif de les rendre résécables (certains cas de stade IIIA-N2).

- Aucune donnée ne supporte l'utilisation des inhibiteurs de ROS1 comme alternatives pour pallier les délais d'accès à la chirurgie pour le traitement du CPNPC de stade localement avancé résécable et présentant un réarrangement du gène ROS1. L'emploi de ce type traitement dans un contexte d'urgence sanitaire n'est présentement pas justifié.
- Traitements proposés dans un contexte d'urgence sanitaire:
 - L'utilisation du doublet de chimiothérapie demeure justifiée pour les cas de CPNPC ROS+ de stade IIIA-N2; elle est aussi une option valable pour retarder la chirurgie chez les cas de stade II.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

