We are 1ders

Promouvoir et accélérer la recherche

sur le cancer ROS1+

Le 1er MARS 2021

The ROS1ders

The ROS1ders, Inc.
1721 Eastern Avenue, Suite 19
Sacramento, CA 95864
916-382-8544
info@theros1ders.org
theros1ders.org

Les ROS1ders souhaitent témoigner leur sincère gratitude aux principaux contributeurs de ce rapport, et en particulier.

Les médecins, les chercheurs et les acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche sur le cancer ROS1

Upal Basu Roy, PhD, MPH (facilitateur)
La Fondation LUNGevity

Le Dr Ross Camidge, PhD
L'Université du Colorado

La Dr Monika Davare
L'Université de la santé et des sciences de l'Oregon

Le Dr Robert Doebele, PhD
Les pluviothérapeuthes

Le Dr Alexander Drilon
Le Centre de lutte contre le cancer Memorial Sloan Kettering

Le Dr Rafal Dziadziuszko, PhD
L'Université de médecine de Gdansk

La Dr Jessica Jiyeong Lin
Le Massachusetts General Hospital

La Dr Christine Lovly, PhD
Le Centre médical de l'Université Vanderbilt

La Dr Caroline McCoach, PhD
L'Université de Californie - San Francisco

Amy Moore, PhD (facilitatrice)
La Fondation GO2 pour le cancer du poumon

Le Dr Erin Schenk, PhD
L'Université du Colorado

Le Dr Jüergen Wolf
L'Hôpital universitaire de Cologne

Les membres des ROS1ders

Lysa Buonanno, BSRS (États-Unis)
Janet Freeman-Daily, MS, Ang (États-Unis)
Lisa Goldman, JD (États-Unis)
Lillian Leigh, JD (Australie)
Le Dr Renee Parker (États-Unis)
Baerbel Soehlke (Allemagne)
Linc Sonenshein, PhD (États-Unis)
Tori Tomalia (États-Unis)
Geert Vanderweyer, PhD (Belgique)
Steve Weiss, Esq (États-Unis)
Jeff Wynne (États-Unis)

Les auteurs de ce rapport

Upal Basu Roy, PhD, M.P.H.
Janet Freeman - Quotidienne, MS, Ing
Le Dr Amy Moore
Wendy Selig, MSJ, WS Collaborative

Les commanditaires de la table ronde de recherche sur le ROS1der

Genentech
Un membre de Roche Croup

[logo:] *Turning Point*
Therapeutics

LES ROS1 DERS
ÉTABLIR UN PONT ENTRE LES PATIENTS ROS1+ ET LA RECHERCHE

Préambule

Le ROS1ders, Inc.[1] est une société à but non lucratif et à vocation publique qui réunit un groupe international composé de patients et de leurs familles qui aux prises avec un cancer ROS1+. Les membres du groupe s'appuient sur leurs compétences professionnelles et leur passion pour aider d'autres patients ROS1+ et leurs familles et faire avancer la recherche. Depuis le mois de janvier 2021, les ROS1ders comptent plus de 500 membres actifs, répartis dans 30 pays. L'organisation est reconnue dans le monde entier par les communautés d'oncologie et les groupes de défense des patients comme des experts de leur maladie.[2,3,4,5,6]

Les ROS1ders ont planifié et organisé deux ateliers virtuels en distanciel (les « ROS1der Research Roundtables », tables rondes des ROS1ders) les 14 et 22 octobre 2020. Ces événements ont réuni des membres de la communauté de patients des ROS1ders et des cliniciens et chercheurs de premier plan spécialistes du ROS1.

Les objectifs de ces réunions étaient de déterminer les obstacles à la recherche sur le ROS1, de voir quels sont les moyens de développer et d'accélérer la recherche sur le ROS1, et de voir quels projets les ROS1ders pourraient mettre en œuvre pour faire avancer la recherche sur le ROS1. Tout en reconnaissant que la collecte de fonds pour la recherche est un moyen efficace pour faire avancer la recherche, les ROS1ders souhaitaient étudier les possibilités de partenariat et élaborer et mener des projets destinés en particulier à répondre aux besoins non satisfaits dans les domaines du diagnostic et du traitement du ROS1, ainsi qu'à des questions importantes pour les patients sur la recherche.

Les participants invités ont été sélectionnés parmi les ROS1ders et des experts du ROS1, ainsi que des collaborateurs originaires de trois continents connaissant bien les ROS1ders. Les discussions ont eu lieu lors de deux réunions différentes, pour favoriser une plus grande participation. Sur les quinze chercheurs et cliniciens invités, dix ont eu la possibilité d'y assister. D'une durée de deux heures, chaque rencontre, menée via Zoom, était animée par un expert plaidant en faveur de la recherche sur les patients de la communauté de défense des patients atteints de cancer, et chacune suivait le même ordre du jour.

- Objectifs de la rencontre
- Comment les ROS1ders voient la recherche à l'initiative des patients
- Résultats de l'enquête préalable à la réunion sur les chercheurs
- Développer la recherche sur le ROS1 – Discussion
- Accélérer la recherche sur le ROS1 – Discussion

Ce livre blanc résume les grands thèmes des réunions et des discussions ultérieures avec les experts. Les recommandations sont synthétisées sous la forme d'un « appel à l'action » pour contribuer à faire avancer la recherche sur le cancer ROS1.

Le cancer ROS1+ - Introduction

Un cancer ROS1 positif, ou cancer ROS1+, est un cancer présentant une fusion positive dans le gène *ROS1.* On l'appelle parfois « fusion *ROS1* » ou cancer à réarrangement du gène *ROS1*. Le cancer ROS1+ survient dans 1 à 2 % des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) et a également été observé dans de multiples autres types de cancer (voir figure 1).[7]

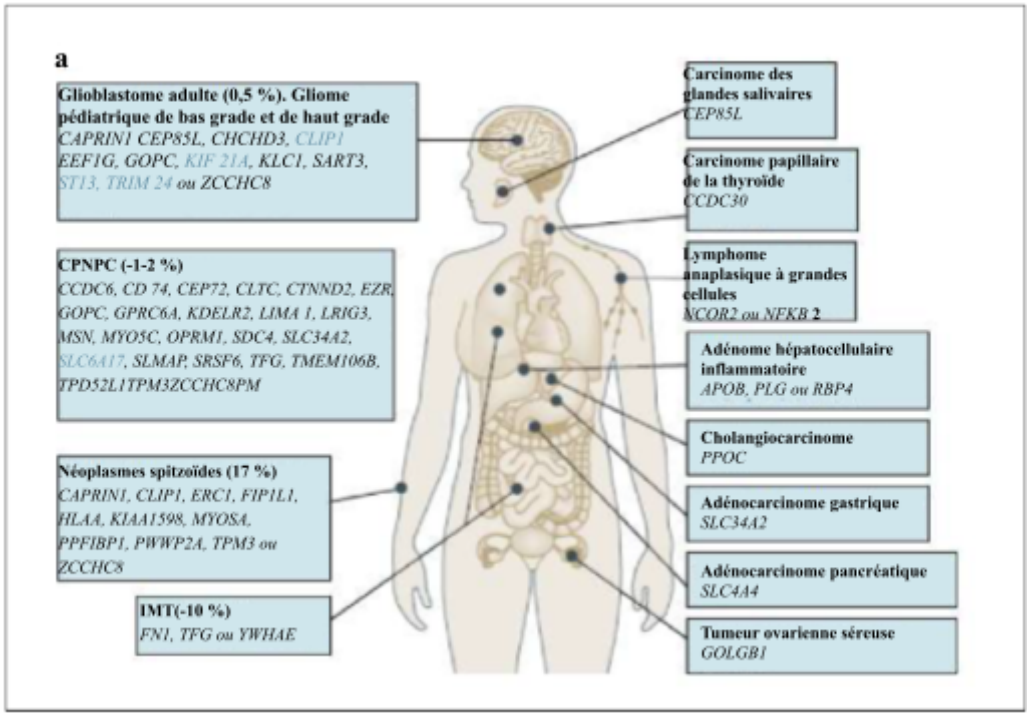


Figure 1. Les types de cancer dans lesquels des fusions de ROS1 ont été trouvées. [8]
(Réimprimé avec l'autorisation du service client du Springer Nature Centre GmbH)

Le cancer ROS1+ survient lorsqu'un gène appelé ROS1 fusionne avec un gène voisin et échange des morceaux d'ADN. Les études ont montré que plus de 20 gènes différents fusionnaient avec ROS1 et déclenchaient un cancer ROS1+. La protéine résultante exprimée par le gène de fusion présente des fonctions et une signalisation anormales. Les cancers ROS1 ont tendance à être agressifs et peuvent se propager aux os et au cerveau.

La recherche à l'initiative des patients - Introduction

Pour le compte de The ROS1ders, Janet Freeman-Daily a rappelé aux participants présents le contexte du sujet, en expliquant comment les ROS1ders voient la recherche à l'initiative des patients.

Historiquement, selon de nombreux chercheurs, la levée de fonds pour la recherche est la principale contribution des patients et des acteurs du plaidoyer en faveur de cette cause. Mais même s'il s'agit d'une tâche importante et essentielle, ce n'est pas la seule façon pour les acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche sur les patients d'y contribuer. En effet, ils peuvent apporter le point de vue

des patients sur la recherche, par exemple des connaissances sur les façons dont les protocoles peuvent être révisés pour élargir leur inclusion dans les essais et leur permettre devenir des partenaires actifs dans le développement et la mise en œuvre de plusieurs types de projets de recherche.

Les projets partenaires entre les chercheurs et des groupes tels que les ROS1ders peuvent contribuer à la recherche préclinique, translationnelle, clinique, sociale et observationnelle (figure 2). Dans ce contexte, la recherche **préclinique** sur le cancer (également appelée recherche fondamentale ou de laboratoire) est menée sur la paillasse de laboratoire pour comprendre la biologie élémentaire du cancer, comme les études du comportement de modèles cellulaires ou animaux, ou l'analyse des molécules. **La recherche translationnelle** applique les connaissances de la recherche préclinique pour développer des traitements et des outils pour répondre aux besoins des patients. **La recherche clinique** teste des médicaments ou des traitements sur l'être humain en milieu clinique. **La recherche sociale** étudie la société et les relations entre ses membres, par exemple les répercussions du cancer sur les soignants au niveau psychologique. **La recherche observationnelle** suit la maladie ou le comportement au fil du temps, comme une étude longitudinale de l'activité physique du patient une fois le traitement terminé.

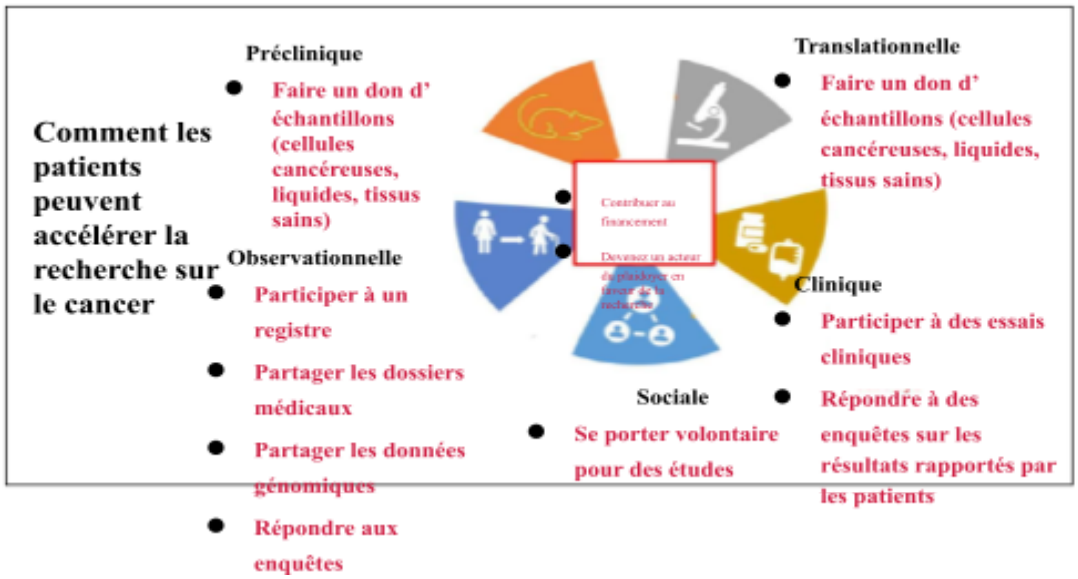


Figure 2. Moyens pour les patients de s'associer afin d'accélérer la recherche sur le cancer.

Les partenariats de recherche à l'initiative des patients peuvent encourager et responsabiliser les patients et les acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche à s'engager dans des activités telles que :

- Le don d'échantillons pour créer des modèles de cancer ou pour alimenter des biobanques ;
- Aider les patients à découvrir les options dont ils disposent en matière de traitement et d'essai clinique ;
- Participer à des essais cliniques ;
- Partager des données recueillies dans la réalité dans des registres, des enquêtes et des biorépertoires de données de la réalité (p. ex. dossiers médicaux, données génomiques, expériences vécues) ;
- Jouer un rôle actif, par exemple celui de représentant des patients dans des centres interdisciplinaires de lutte contre le cancer (par ex., dans des comités de pilotage ou des groupes de travail) ;
- Participer à des comités consultatifs et gouvernementaux spécialisés dans les droits des

patients, la protection des données et la mise en œuvre de la médecine génomique.

Mme Freeman-Daily a présenté sept mesures clés émanant de partenariats patients-chercheurs aboutit, et rédigées à partir des enseignements tirés de diverses collaborations entre patients et chercheurs :[9]

1. Associer les patients et les groupes de patients à tous les aspects du programme, dès le tout début ;
2. Répondre aux questions qui ont de l'importance pour les patients ;
3. Mettre en place des mesures centrées sur le patient (telles que les résultats rapportés par le patient) ;
4. S'adapter aux réalités cliniques du patient (par exemple, ne pas réclamer un sevrage de deux semaines pour les patients sous thérapies ciblées) ;
5. Exploiter les réseaux sociaux et les groupes de patients ;
6. Partager fréquemment les progrès avec les participants à l'étude ;
7. Mettre rapidement les résultats en accès libre.

Mme Freeman-Daily a également donné des exemples de réussite avec des partenariats de recherche entre des groupes de patients et des chercheurs. Par exemple, le projet de **modèle de cancer** ROS1 [10,11,12,] commencé en 2017 et qui se poursuit. Les ROS1ders ont collaboré avec des organismes à but non lucratif, des universités et l'industrie pour créer des modèles de cancer précliniques (lignées cellulaires ROS1 et souris xénogreffées dérivées de patients ou souris PDX), les ROS1ders américains donnant des échantillons de tissu tumoral frais ou de liquide pleural provenant de procédures médicalement nécessaires. Malheureusement, malgré cinq dons de tissus, aucun modèle murin PDX exprimant une fusion ROS1+ n'a été créé, et ce bras du projet a été arrêté. Cependant, neuf nouvelles lignées cellulaires de cancer du poumon ROS1+ ont été créées grâce à ce projet, et la caractérisation des modèles est en cours. Plusieurs articles de recherche concernant les comportements de ces lignées cellulaires dans le cadre de la résistance acquise aux ITK ROS1 (inhibiteurs de la tyrosine kinase, un type de thérapie ciblée orale) ont été publiés.[13,14,15.] Ces lignées cellulaires ont été partagées avec d'autres établissements pour la recherche sur la biologie de ROS1, la résistance acquise aux ITK et l'amélioration des analyses des biomarqueurs.

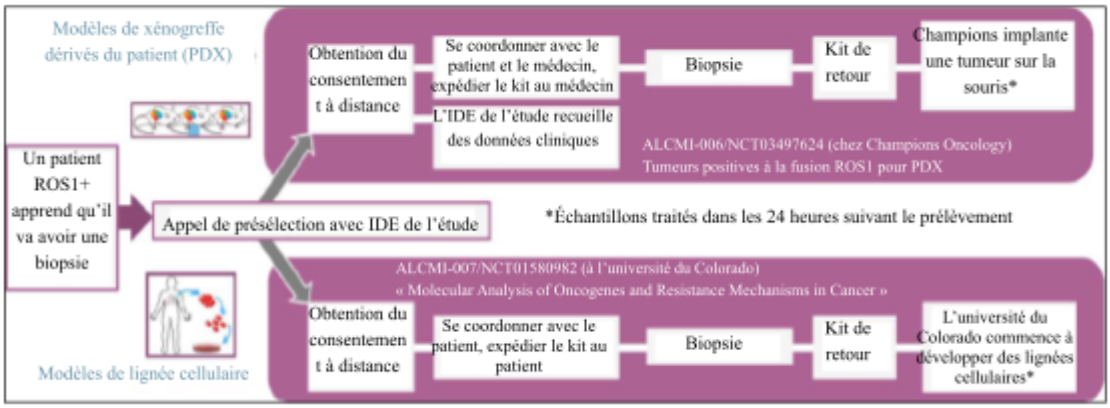


Figure 3. Schéma du projet de modèle de cancer ROS1.

Un ROS1der chercheur en bio-informatique en Belgique a reçu une subvention pour faire des prédictions structurelles *in silico* concernant 13 mutations connues et prédites de résistance aux ITK

anti-ROS1, et les répliquer par génie génétique des lignées cellulaires ROS1ders dérivées de patients à partir du projet Cancer Model Project.

Le ROS1der Merel Hennink, aux Pays-Bas, a créé une fondation[16] qui collabore avec des chercheurs en Europe pour cultiver des lignées cellulaires provenant de ROS1 et d'autres cancers du poumon induits par oncogènes et étudier les mécanismes de résistance au TKI lorlatinib (figure 4).

[logo:] Couture

MERELS

Qui	Quoi	Recherche	Équipe de recherche
Centre médical universitaire de Groningen (UMCG)	EGFR, ALK, ROS1, etc.	• Banque de tissus • Analyse détaillée • Modélisation 3D	• Directeur de la recherche • Microbiologiste • Pathologiste • Postdoctorant • Docteur PhD
Université de sciences appliquées de Hanze	ROS1	• Cultiver des lignées cellulaires • Mécanismes de résistance (lorlatinib)	• Étudiant PhD • Postdoctorant • Postdoctorants (sciences et technologies de la vie)

Figure 44. Objectifs du projet ROS1 initié par le ROS1der Merel Hennink aux Pays-Bas.

Les ROS1ders et d'autres groupes de patients réalisent occasionnellement des sondages **informels auprès de leurs membres** afin de recueillir un point de vue sur l'expérience des patients. Ces enquêtes ne sont pas approuvées par un comité d'éthique (p. ex. le comité de protection des personnes) et ne peuvent donc pas être publiées dans la plupart des revues scientifiques. Cependant, ces données peuvent aider les chercheurs à formuler des hypothèses pour de futures études. La figure 5 présente les résultats d'un sondage informel réalisé dans le groupe privé Facebook « ROS1 Positive (ROS1+) Cancer »[17] sur la durée de prise en charge des patients traités avec le ROS1 TKI Xalkori® (nom générique « crizotinib »). Un sondage informel mené auprès ROS1ders de 2016 a suscité une analyse rétrospective des patients de l'établissement de l'université du Colorado, ce qui a conduit à la prise de conscience que les métastases cérébrales étaient beaucoup plus fréquentes dans le cancer ROS1+ qu'on ne le pensait.[18]

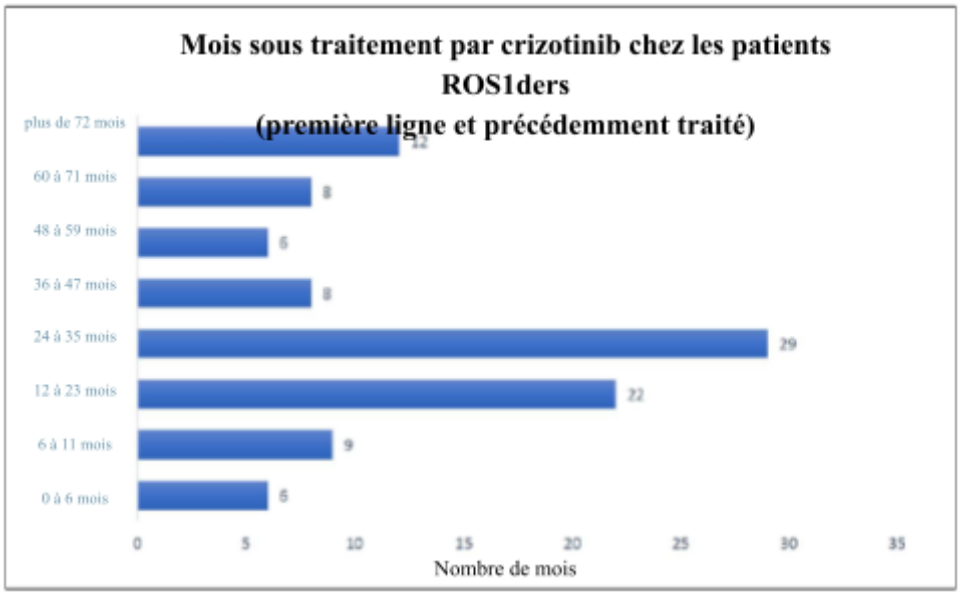


Figure 5. Sondage informel de 2020 dans un groupe Facebook privé dénommé « ROS1 Positive (ROS1+) Cancer ».

Lorsque des données **réelles** sont recueillies par les groupes de patients ayant des biomarqueurs, les résultats pourraient être utiles pour générer des données probantes de la réalité pour le développement du médicament et les soins aux patients. Les données des essais cliniques ne sont pas le meilleur indicateur de l'expérience vécue par les patients vivant avec un traitement. Les essais ont tendance à attirer des participants qui disposent des ressources et du soutien nécessaires, et les patients peuvent ne pas être totalement honnêtes sur les effets secondaires s'ils craignent d'être retirés de l'essai en raison d'effets secondaires non gérables. Les « EGFR Resisters », un groupe de patients traitant du cancer du poumon EGFR positif, ont collaboré avec LUNGevity pour mener le projet PRIORITY[19], une enquête qui a recueilli l'expérience de ses membres sous traitement dans la réalité. La figure 6 compare les effets secondaires présentés par les EGFR Resisters qui ont pris Tagrisso® (osimertinib), avec les effets secondaires signalés dans l'essai clinique FLAURA [20] pour Tagrisso®. Comme vous pouvez le constater à la ligne « fatigue », les effets secondaires dans la cohorte de la pratique réelle étaient nettement plus sévères et rencontrés par un plus grand nombre de patients que dans l'essai clinique. Malheureusement, la collecte de données sur les effets secondaires moyens sur l'ensemble de la cohorte de patients dans un essai ne fournit pas d'informations sur la façon dont les effets secondaires (ES) varient selon les données démographiques.

En plus des enquêtes sur les expériences vécues par les patients, les données de la pratique réelle peuvent également inclure des éléments de dossiers médicaux, des résultats de tests génomiques et des données axées sur des domaines qui préoccupent les groupes de patients, comme l'augmentation de la fréquence des caillots sanguins ou les réductions de dose requises en raison des effets secondaires après l'approbation du médicament. De telles études peuvent aider à développer des données probantes de la pratique réelle pour répondre à des questions importantes pour les patients, telles que le séquençage optimal du traitement, la prise en charge des effets secondaires et la qualité de vie pendant un traitement prolongé par des thérapies ciblées. Les données de la

pratique réelle peuvent contribuer à répondre aux questions cliniques importantes pour les patients ROS1 et aider les patients à prendre des décisions thérapeutiques lorsqu'il n'existe pas de données d'essais cliniques rigoureuses comparant les options thérapeutiques (un problème récurrent pour les ROS1ders, car la population est trop restreinte pour alimenter la plupart des essais cliniques de phase 3).

Les ES relevés par les cliniciens dans les essais cliniques diffèrent de ceux rapportés par les patients dans la pratique réelle

	FLAURA (N = 279)[1]		PRIORITÉ du projet (N = 115)[2]	
Réaction indésirable	Tous les grades %	Grades 3	Tous les grades %	Grades 3
Diarrhée	58	2,2	77	9
Constipation	15	0	33	2
Vomissements	11	0	13	0
Stomatite	29	0,7	53	3
Nausées	14	0	37	3
Éruption cutanée	58	1,1	72	2,7
Fatigue	21	1,4	78	6
Dyspnée	13	0,4	30	3

[1] Essai FLAURA (Soria et al, N Engl J Med 2018 Jan 11 378(2) 113-125 doi 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 18 nov. 2017.
[2] Feldman J. Basu Roy U Elkins 1, et coll. Impact of an EGFR-lung cancer diagnosis on quality of life of patients learnings from project PRIORITY Presented at IASLC 2019 NACLC. 10 au 12 octobre 2019 : Chicago, Illinois, États-Unis. Résumé OA03.06

© LUNGevity Foundation et EGFR Resisters. Tous droits réservés. Utilisé avec autorisation.

Figure 6. Analyse des données de la pratique réelle recueillies par groupe de patients atteints d'un cancer du sein avec EGFR Resisters.

Certains des besoins urgents pour la recherche sur le ROS1 du point de vue du patient sont :

- Combien de temps les patients restent-ils sous ITK avec une bonne qualité de vie et un bon contrôle de la croissance tumorale par rapport à la chimio ?
- Quelle est la meilleure séquence de thérapies ROS1 ? Comment compare-t-on leur tolérance ?
- Quels sont les facteurs prédictifs du bénéfice à long terme des ITK anti-ROS1 ? Quelles sont les caractéristiques des répondeurs exceptionnels ? Quels sont les effets secondaires à long terme et tardifs ?
- Les patients sous ROS1 bénéficieraient-ils d'un anticoagulant prophylactique ?
- Quel est le rôle de l'immunothérapie pour les cancers ROS1+ ?
- Quelles options avons-nous pour les traitements combinés pour aider à réduire le développement de la résistance ?

Il n'est pas possible de répondre à toutes ces questions par le biais de projets de recherche initiés par des patients ; certains (comme la question sur les anticoagulants prophylactiques) nécessiteront un essai clinique prospectif. Mais l'inclusion du point de vue des patients et de la participation active des acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche devrait être bénéfique pour, toutes les recherches portant sur ces questions.

Enquête préalable à la réunion

Avant la réunion, les ROS1ders ont rédigé une enquête en cinq questions dans SurveyMonkey et l'ont envoyée aux 15 experts cliniciens et chercheurs ROS1 invités à la table ronde. Les réponses ont été recueillies sur une période d'une semaine.

L'enquête se proposait de mieux comprendre les intérêts professionnels et les perspectives de recherche des participants à la table ronde avec trois questions :

1. À titre professionnel, quel est votre intérêt pour le cancer ROS1 ? (choix multiples)
2. Quels sont selon vous les domaines les plus prometteurs pour la recherche sur le cancer ROS1 ? (choix multiples)
3. Comment les ROS1ders pourraient-ils être les plus utiles pour faire avancer la recherche sur le cancer ROS1 ?

Les options de réponse de l'enquête ont reflété la compréhension des ROS1ders avant la réunion des domaines prometteurs de la recherche sur le ROS1 et les manières dont les ROS1ders pourraient être les plus utiles. Sept participants ont répondu à l'enquête. Les résultats ont été communiqués lors de la réunion.

La majorité des répondants (85,7 %) étaient des cliniciens s'intéressant aux cancers thoraciques et/ou des personnes participant à des recherches translationnelles en laboratoire. Le même pourcentage était intéressé par les mécanismes de résistance acquise. Les différents aspects intéressant les professionnels sont présentés à la figure 7.

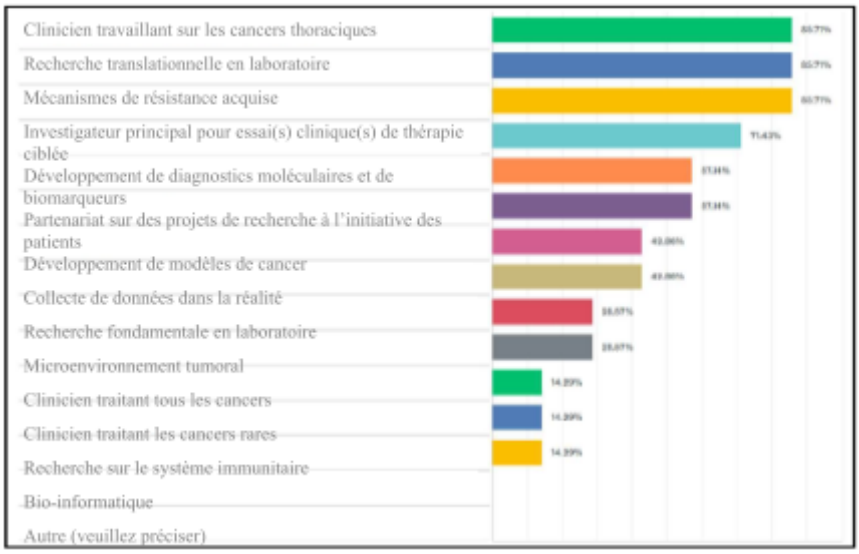


Figure 7. Réponses à l'enquête sur les aspects du cancer ROS1 intéressant les professionnels.

Les trois domaines les plus prometteurs de la recherche sur le cancer ROS1 identifiés par l'enquête (figure 8) étaient les suivants :

- Développer de nouvelles associations thérapeutiques ;
- Identifier la biologie de la résistance acquise hors cible aux ITK ROS1 ;
- Explorer les mécanismes de résistance communs à plusieurs cancers induits par les oncogènes.

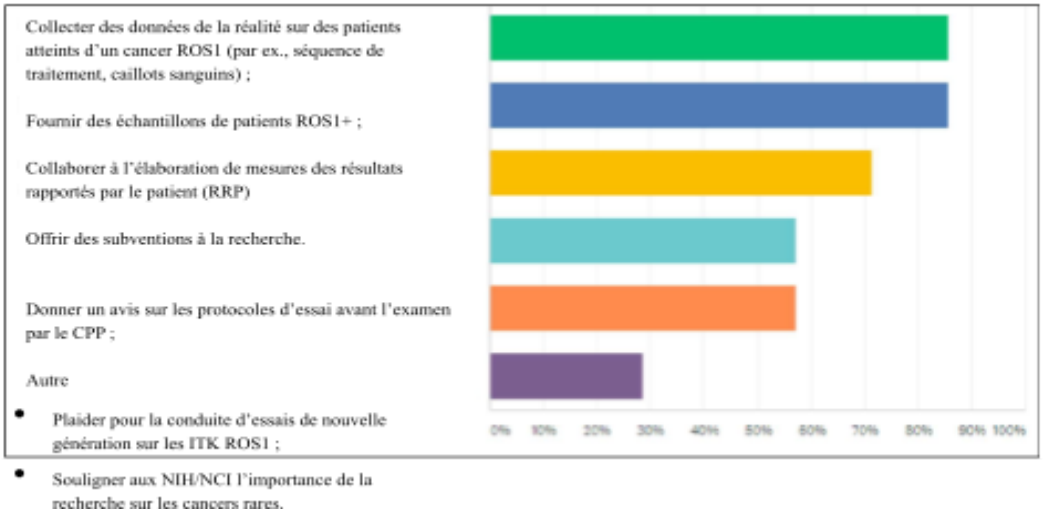
Recherche translationnelle : Développer de nouvelles associations thérapeutiques	**85,71 %**
Recherche fondamentale/préclinique : Identifier des données biologiques sur la résistance acquise hors cible à ROS1 TKIS	**71,43 %**
Recherche fondamentale/préclinique : Explorer les mécanismes de résistance communs à plusieurs cancers induits par les oncogènes	**71,43 %**
Recherche fondamentale/préclinique : Générer de nouveaux modèles de cancer ROS1 (lignées cellulaires, organoïdes, PDX, GEM, etc.)	**42,86 %**
Recherche fondamentale/préclinique : Développer des biomarqueurs pour déterminer les voies de résistance hors cible	**28,57 %**

Faciliter le partage des données ROS1 entre les institutions et les agences	28,57 %

Figure 8. Réponses à l'enquête sur les domaines les plus prometteurs pour la recherche sur le cancer ROS1.

Les quatre principales façons pour lesquelles les ROS1ders pourraient être les plus utiles pour accélérer la recherche (figure 9) étaient les suivantes :

- Collecter de données de la réalité sur des patients atteints d'un cancer ROS1 ;
- Fournir des échantillons de patients ROS1+ ;
- Collaborer à l'élaboration de mesures des résultats rapportés par le patient (RRP) ;
- Offrir des subventions à la recherche.



- Plaider pour la conduite d'essais de nouvelle génération sur les ITK ROS1 ;
- Souligner aux NIH/NCI l'importance de la recherche sur les cancers rares.

Figure 9. Réponses à l'enquête sur la manière dont les ROS1ders pourraient être les plus utiles.

Les informations de l'enquête ont servi à développer des sujets de discussion pour la table ronde. Cependant, les principaux sujets d'intérêts identifiés dans l'enquête n'ont pas été abordés dans leur totalité lors de la table ronde en raison des limites de temps.

Après avoir passé en revue les réponses aux recherches à l'initiative des patients et les réponses à l'enquête, les participants ont ensuite participé, sous la direction d'un modérateur, à une discussion sur ce qu'ils considèrent comme les domaines les plus productifs de la recherche sur le ROS1, les obstacles à la recherche productive et la manière dont ces obstacles pourraient être traités. Les grands thèmes abordés étaient plus vastes et plus détaillés que les réponses à l'enquête préalable à la réunion.

Thèmes clés relatifs aux obstacles à la recherche sur le ROS1

Le ROS1 ne représente qu'un faible pourcentage de patients parmi les cancers où il a été détecté. Cela crée plusieurs obstacles à la recherche :

- La plupart des hôpitaux et centres de recherche ne rencontreront que quelques patients ROS1, si tel est le cas.

- De par sa taille restreinte, a population ne produit pas beaucoup d'échantillons de patients pour la recherche ou pour la création de modèles de cancer.
- La population restreinte n'est pas facilement favorable à l'inclusion pour des essais de phase 3 (pour comparer les options thérapeutiques et identifier le meilleur séquençage de traitement).
- Certains centres de recherche limitent le nombre d'essais cliniques qu'ils permettent d'ouvrir en même temps, ce qui signifie que ces cancers avec des populations plus restreintes pourraient ne pas avoir la priorité.
- Les survivants qui ont ou ont eu un cancer ROS1 sont très dispersés, il est donc difficile de répondre à des questions de recherche qui nécessitent le recueil de données longitudinales.
- Certains des modèles, spécimens et données de recherche rares de cancer ROS1 peuvent être inaccessibles en silos.
- Il existe peu d'échantillons longitudinaux.
- Le financement de la recherche peut être moins accessible parce que les donateurs croient qu'il y a moins de patients touchés.

Dans le domaine de la recherche clinique, la biologie du ROS1 et les options thérapeutiques créent des obstacles supplémentaires :

- Environ la moitié des patients ROS1 développent des mécanismes de résistance « hors cible » qui ne sont pas compris ou détectables par les technologies actuellement disponibles.
- De nombreux patients ROS1 qui cherchent à être inclus dans des essais cliniques ne répondent pas aux critères d'éligibilité, car ils ont été massivement prétraités.
- Les données limitées des essais cliniques indiquent que le taux de réponse globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon ROS1 aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en monothérapie comme Opdivo (nivolumab) ou Keytruda (pembrolizumab) est faible.
- Peu de modèles de cancer immunocompétent sont disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements d'immunothérapie.

Thèmes clés pour accélérer la recherche sur le ROS1

- **Promouvoir le test universel de dépistage du ROS1 pour toutes les tumeurs solides.** Les directives actuelles du NCCN ne recommandent pas l'analyse des biomarqueurs du ROS1 pour les patients atteints de cancers autres que le CPNPC. Dans le cadre communautaire, il n'existe pas de « meilleur » test reconnu pour le ROS1, en dépit de directives du NCCN qui recommandent des tests de biomarqueurs à large panel pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).
    - Étudier les es cancers ROS1 sur différents types de cancer pour identifier et comprendre la fréquence de fusion du gène ROS1 ;
    - Explorer les facteurs communs à tous les cancers, tels que les caractéristiques des patients et les biomarqueurs coexistants.
- **Élargir l'accès aux échantillons de ROS1, aux modèles de cancer et aux résultats** d'études

pour la recherche académique pour financer les demandes de subventions et la recherche préclinique.
    - Augmenter la transparence concernant la disponibilité des échantillons de tissu prélevés au cours des essais ROS1 financés par l'industrie. L'industrie s'appuie sur une mine d'or d'échantillons tissulaires de cancers induits par l'oncogène, rigoureusement prélevés et cliniquement annotés, qui pourraient être utilisés pour des recherches critiques. La première biopsie dans les essais de première intention est généralement administrée au laboratoire pharmaceutique. Pour étudier la résistance, il faut coupler les échantillons avec la biopsie diagnostique réalisée avant le traitement et la biopsie au moment de la résistance.
    - Recueillir des dons de plasma en série pour permettre la recherche sur l'évolution de la maladie, la maladie résiduelle minimale (MRM) et les critères d'évaluation plasmatiques.
- **Exploiter des données** de la réalité pour étayer les réponses à la plupart des questions urgentes pour la communauté ROS1.
    - Évaluer le rôle du séquençage du traitement sur les résultats. Il s'agit d'un défi dans la population peu étendue de patients ROS1, qui est peu susceptible de mener à bien un essai de phase 3 ;
    - Approfondir la compréhension de la prise en charge appropriée des métastases cérébrales dans cette population ;
    - Traiter les effets secondaires et la qualité de vie pour le traitement à long terme ;
    - Comparer la tolérance des différents agents ITK ;
    - Déterminer si l'utilisation d'anticoagulants prophylactiques a été bénéfique à certains patients ROS1 ;
    - Évaluer la valeur des bases de données réelles existantes (telles que Flatiron) et des plateformes de partage de données (telles que GENIE et ORION) dans cet espace.
- **Étudier les nouveaux mécanismes de résistance.**
    - Évaluer le prélèvement longitudinal de plasma et de tissu pour aller au-delà des mutations du point cible et identifier les facteurs secondaires de résistance ;
    - Étudier la transformation des petites cellules comme mécanisme de résistance sur plusieurs oncogènes et thérapies ciblées ;
    - Mécanismes d'étude des cellules persistantes tolérantes au médicament.
- **Explorer l'utilisation de biopsies liquides et d'autres biomarqueurs** pour évaluer rapidement la réponse probable du patient au traitement (en particulier pour les traitements combinés), estimer le risque de récidive et détecter la progression le plus tôt possible.
    - Évaluer les facteurs et les biomarqueurs potentiels pour prédire le bénéfice à long terme des traitements ;
    - Évaluer la diminution de l'ADN circulant comme marqueur précoce de la réponse au traitement et du pronostic afin de définir les groupes à risque élevé et faible au début du traitement.
- **Étendre la recherche fondamentale au rôle de ROS1 dans la biologie humaine.**

    - Comprendre sa contribution au développement de l'être humain ;
    - Comprendre son comportement chez les enfants et les adultes ;
    - Comprendre son comportement dans différents organes.
- **Élaborer des mesures des résultats rapportés par les patients (RRP)** à utiliser dans les essais cliniques portant sur de nouveaux agents expérimentaux. Le partage des profils d'effets secondaires est essentiel pour évaluer les événements indésirables d'ITK uniques et les données de toxicité globales dans des populations restreintes comme celle du ROS1.
- **Explorer des témoins synthétiques pour les essais.**
    - Recueillir les caractéristiques historiques des patients ROS1 et les résultats dans des bases de données consultables afin d'évaluer l'efficacité des ITK dans des populations spécifiques. Par exemple, un bras témoin synthétique ROS1 a été créé à partir de la base de données Flatiron pour comparer le contrôle des métastases cérébrales chez les patients ROS1 n'ayant pas reçu d'ITK pénétrant dans le cerveau par rapport aux patients ROS1 ayant reçu de l'entrectinib (un ITK qui traite le cerveau). [21]
- **Étendre l'approche des études translationnelles sur l'immunothérapie.**
    - Développer des modèles murins ROS1 plus immunocompétents (les animaux ont un système immunitaire intact et expriment le cancer ROS1 induit dans le tissu pulmonaire) pour étudier la réponse immunitaire potentielle et les traitements d'immunothérapie ;
    - Étudier le micro-environnement tumoral et la façon dont le système immunitaire interagit avec le ROS1 et d'autres cancers du poumon induits par les oncogènes, dans le but d'éviter la saturation en ITK observée dans le développement actuel du médicament ;
    - Trouver le moyen de convertir les tumeurs dites « froides » en tumeurs « chaudes » pour améliorer la réponse à l'immunothérapie ;
    - Explorer les modalités d'immunothérapie au-delà des inhibiteurs de point de contrôle, comme les associations ITK-immunothérapie et les thérapies cellulaires.

Thèmes clés pour le maintien de la recherche sur le ROS1

Les participants à la table ronde ont également discuté de la façon dont nous pourrions attirer, développer et retenir les chercheurs et les ressources pour la recherche sur le ROS1 dans les universités, ainsi que des rôles que pourraient jouer l'industrie et les collaborations internationales dans la recherche sur le ROS1. Les thèmes clés qui en sont ressortis sont énumérés ci-dessous.

- **Partager les méthodes** de collecte d'échantillons frais de patients ROS1 et de création d'autres modèles de cancer ROS1.
- **Élargir les études sur la résistance médicamenteuse aux cancers du** poumon à plusieurs oncogènes pour identifier les mécanismes courants de pontage.
    - Étudier les oncogènes plus rares (par ex. ROS1, RET, NTRK, MET) collectivement pour augmenter l'impact et le succès éventuel des demandes de subventions en

augmentant le nombre de personnes qui peuvent être concernées. Cela évite cet avis, souvent exprimé par les bailleurs de fonds, selon lequel « l'impact n'est pas suffisamment fort » ou le groupe de patients est « trop restreint ».

- **Construire le domaine des investigateurs ROS1.**
    - Présenter le sujet aux jeunes stagiaires en début de carrière, en particulier ceux qui s'intéressent à la recherche sur les biomarqueurs ;
    - Encourager les jeunes chercheurs à élargir leurs questions de recherche à un ensemble de lignées cellulaires plus vaste, afin d'étudier les mécanismes communs de résistance ;
    - Proposer davantage de mentorat et d'éducation aux jeunes investigateurs.

- **Inclure le financement des** études **corrélatives** dans les essais initiés par les investigateurs.
- **Créer des ponts entre le milieu universitaire et l'industrie** pour développer des partenariats stratégiques qui soient « gagnants-gagnants ». Cela peut comprendre des études collaboratives qui utilisent à la fois des échantillons et des modèles académiques, ainsi que des échantillons et des modèles obtenus par l'industrie à partir d'échantillons prélevés au cours d'essais cliniques.
- **Concevoir des essais** préliminaires intelligents de sorte qu'une lecture préliminaire soit disponible, ce qui, à son tour, inciterait les chercheurs et l'industrie pharmaceutique à mener une vaste étude randomisée.
- **Promouvoir** des collaborations internationales entre les chercheurs de ROS1 dans différents pays.

Comment les ROS1ders peuvent aider à accélérer la recherche

Les discussions ont mis en évidence plusieurs façons dont les ROS1ders pourraient aider à accélérer la recherche.

1. **Contribuer à obtenir plus d'échantillons ROS1 provenant de patients et de modèles de cancer.**
    - Faire plus de dons d'échantillons frais (épanchement tissulaire et pleural) pour fabriquer des modèles de cancer ;
    - Élaborer un modèle de prélèvement de tissu pouvant être étendu à d'autres pays ;
    - Développer une banque biologique d'échantillons de sang issus de patients ROS1 et destinés à l'étude de biopsies sur des liquides et/ou des antigènes uniques qui pourraient être utiles en immunothérapie ;
    - Participer aux efforts visant à obtenir des biopsies au moment du diagnostic et à effectuer des analyses des biomarqueurs dans un laboratoire qualifié ;
    - En cas de progression, discutez des options de nouvelle biopsie avec leur oncologue et donnez-leur pour la recherche de tous les échantillons non nécessaires pour guider les soins médicaux.

2. **Permettre la collecte de données et les enquêtes de la pratique réelle.**
    - Établir un registre international du ROS1incluant des questions de fond faciles à traduire en plusieurs langues ;
    - Essayer de recueillir des données auprès d'une population représentative et rechercher des différences entre les sous-groupes ;
    - Collaborer avec des organisations d'autres pays et explorer les registres et modèles multinationaux collaboratifs et l'accès aux données ;
    - Coopérer avec des organisations de plaidoyer pour mettre en œuvre un modèle d'accélérateur de recherche pour les études corrélatives afin d'exploiter des études d'enregistrement plus importantes.

3. **Financer des projets de recherche sur le ROS1.**
    - Créer des subventions pour aider les chercheurs en début de carrière (et autres) à développer ce domaine.

Bien que les RRP aient été mentionnés dans l'enquête préalable à la réunion comme une façon pour les ROS1ders d'accélérer la recherche, le moyen qui permettrait aux ROS1ders de contribuer au développement des RRP n'a pas été clairement déterminé au cours de la table ronde.

Appel à l'action

Comme nous l'avons vu, les trois grands domaines dans lesquels les ROS1ders pourraient aider à accélérer la recherche sur leur maladie sont les suivants :

1. Contribuer à générer davantage d'échantillons et de modèles de cancer ROS1 provenant de patients ;
2. Permettre la collecte de données et d'enquêtes ROS1 dans la réalité ;
3. Financer des projets de recherche sur le ROS1.

Bien que ce rapport porte sur le cancer ROS1+, ces trois domaines (ainsi que la plupart des obstacles à la recherche identifiés ci-dessus) s'appliquent également à d'autres cancers moins fréquents, médiés par la génomique, tels que RET, EGFR et HER2 Exon 20 insertions, MET, NTRK et BRAF.

Pour traiter ces domaines, nous proposons de développer un partenariat public-privé. Il engloberait toutes les parties prenantes intervenant dans l'espace de la génomique liée au cancer : patients, groupes de patients et de défense des patients, organismes à but non lucratif, universités et industrie. Ses objectifs seraient :

- Identifier ou définir des normes de prélèvement et de manipulation des échantillons frais afin d'offrir les meilleures chances de créer des modèles de cancer viable ;
- Faciliter la création, la caractérisation et le partage de modèles de cancer rares induits par oncogènes (tels que les lignées cellulaires et les souris porteuses de xénogreffes provenant

de patients) ;
- Générer des données de la pratique réelle pour les cancers rares induits par oncogènes ;
- Permettre aux patients et aux groupes de patients de participer et de financer la recherche ;
- Fournir des mécanismes de recherche collaborative sur les types d'oncogènes pour augmenter l'impact.

Les produits de cette initiative pourraient être adaptés par d'autres organisations, aux États-Unis et au niveau international, et incluraient des cadres de recherche pour :

- Le consentement des patients, les protocoles d'étude, les aspects logistiques et contractuels relatifs au recueil des échantillons et aux données des patients qui maximisent le partage des ressources tout en minimisant les risques pour la vie privée ;
- La caractérisation des lignées cellulaires de cancers d'origine génomique
- Le suivi de la localisation et de la disponibilité de modèles de cancer d'origine génomique moins courants, distribués dans les établissements universitaires et industriels ;
- Les protocoles de partage en libre accès des modèles de cancer et de leurs caractérisations et données associées via des plateformes et outils existants ;
- Des processus permettant d'assurer la transparence et des points d'information sur les progrès pour tous les partenaires afin d'encourager la participation sans augmenter la charge administrative ;
- Un modèle de recueil de données de la pratique réelle en partenariat avec des groupes de patients porteurs de biomarqueurs qui traite de questions de recherche intéressant les patients, les universités et l'industrie ;
- Un mécanisme pour faciliter la collaboration internationale et le financement de la recherche sur les mécanismes de résistance, les traitements et les soins aux patients dans les types d'oncogènes ;
- La possibilité pour les patients de financer des recherches sur leur propre maladie.

Au départ, les activités porteraient sur les ROS1ders en tant que cas-test, dans le but de prouver le concept d'Initiative pour tous les cancers moins fréquents induits par les oncogènes :

- **Modèles de cancer.** Actuellement, ce sont les lignées cellulaires générées par le projet de modèle de cancer ROS1 à l'université du Colorado qui sont caractérisées, mais la caractérisation génomique de chaque lignée cellulaire n'a pas encore été partagée, sauf dans certaines publications. Les premières étapes pourraient rassembler des chercheurs d'institutions universitaires qui étudient des cancers moins fréquents induits par l'oncogène pour développer des cadres types de caractérisation du modèle et s'interroger sur l'utilisation des plateformes et des outils de partage de données existants pour partager les informations. Les acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche pour d'autres cancers moins fréquents induits par la génomique, aussi bien aux États-Unis qu'à l'étranger, pourraient participer au développement de cette initiative pour voir si elle peut également inclure leur type de cancer.
- **Données tirées de la pratique réelle.** Explorer les modèles et plateformes existants pour la

collecte de données de la pratique réelle parmi des groupes de patients internationaux. S'interroger sur les moyens de faciliter la collaboration entre les patients et les chercheurs pour s'assurer que les données de la réalité générées peuvent susciter des données d'études de la pratique réelle qui soient utiles aux patients, aux universités et à l'industrie, et ainsi améliorer les traitements et les soins aux patients.

Les patients seraient motivés pour participer à l'initiative, car elle pourrait :

- Autoriser la participation du porte-parole de la recherche ;
- Assurer la transparence et les mises à jour sur les projets et les progrès ;
- Accélérer la recherche en utilisant des ressources et des données partagées ;
- Fournir des moyens de faire des dons d'échantillons et de données de recherche sur les patients à un courtier de confiance ;
- Permettre la recherche de questions significatives pour les patients ;
- Intégrer la perspective du patient dans les protocoles de recherche ;
- Fournir un mécanisme pour les patients et les groupes de patients afin de financer la recherche ;
- Faire en sorte que les publications qui en résultent soient en accès libre ;
- Retourner les résultats des tests aux patients lorsque cela est possible.

Les chercheurs seraient motivés pour participer à l'initiative, car elle serait susceptible :

- D'encourager et de permettre aux patients de faire don d'échantillons et de données ;
- De permettre une collaboration avec les acteurs du plaidoyer en faveur de la recherche sur les patients ;
- D'offrir à la recherche sur les oncogènes rares un financement et des ressources en accès libre.
    - Échantillons et DME associés
    - Modèles de cancer caractérisés
    - Données de la pratique réelle de patients atteints de cancers rares induits par oncogènes
- D'offrir à la recherche sur les oncogènes rares un financement et des ressources en accès libre
    - Création et caractérisation du modèle
    - Analyse des données de la pratique réelle
    - Mécanismes de résistance par oncogène et selon les types de cancer
    - Séquençage du traitement et soins aux patients
    - Opportunités pour les chercheurs en début de carrière
- De favoriser la publication en libre accès pour une diffusion plus large de la recherche.

Comment cette initiative pourrait favoriser le développement du modèle de cancer lorsqu'elle est intégralement mise en œuvre :

1. Un patient contacte un organisme de consentement (OC) désigné. Cette organisation

informe le médecin sur la manipulation optimale des échantillons et envoie un kit d'expédition. L'OC procède également à tous les recueils de consentement, de dossiers médicaux et d'échantillons, et s'occupe de la logistique de transport de l'échantillon vers le centre de modélisation (CM). Si plusieurs CM sont disponibles, le patient peut désigner le centre qui recevra l'échantillon dont il a fait le don. Le CO achemine l'échantillon désidentifié vers la MF sélectionnée du patient et traite les dossiers médicaux pour un placement futur dans la banque de données en libre accès.

2. La MF procède à la création du modèle de cancer. Le statut du modèle est relayé à l'OC, ce qui informe le donneur et le réseau de patients ROS1 (sans nommer le donneur). Si un modèle est créé avec succès, le modèle et les dossiers médicaux anonymisés associés sont mis à disposition via le protocole de partage des données de l'initiative. L'Initiative surveille l'emplacement physique et la disponibilité du modèle.
3. Les chercheurs qui le souhaitent peuvent demander à caractériser le modèle défini par le cadre de caractérisation du modèle de l'Initiative. Si l'Initiative a collecté des fonds auprès de patients ou d'autres sources, ils peuvent offrir une subvention pour financer la caractérisation du modèle.
4. Des chercheurs intéressés triés sur le volet peuvent accéder au modèle et aux données anonymisées pour des projets de recherche. Les chercheurs conviennent qu'après un délai spécifié (par exemple 12 mois), les résultats, une fois la recherche terminée, seront placés sur une plateforme en accès libre, conformément à la politique de partage des données de l'Initiative, et toutes les publications seront en accès libre, quelle que soit la revue qui accepte le manuscrit.
5. L'Initiative offre aux patients et aux groupes de patients un mécanisme permettant de financer le développement et la caractérisation de modèles, et les projets de recherche menés sur ces modèles.

Un processus similaire serait élaboré pour la création de données de ROS1 issues de la pratique réelle, analysées et anonymisées, qui pourraient être consultées par les chercheurs pour répondre à certaines questions. Les patients ROS1 et les chercheurs collaboreraient pour mettre au point des enquêtes approuvées par le CPP, capables de répondre à des questions présentant un intérêt, de façon à ce qu'elles aient une rigueur scientifique suffisante pour la publication dans des revues scientifiques.

Ce concept sera à approfondir, afin que toutes les parties prenantes du partenariat comprennent les conditions et les avantages de leur participation, et que tous les éléments soient développés de manière à être applicables partout, et conformes à toutes les exigences éthiques et réglementaires. Des cliniciens, des chercheurs et des groupes de patients concernés par d'autres oncogènes rares du cancer du poumon (par ex., RET, MET, NTRK) seront inclus dans les parties prenantes pour fournir des

informations sur des cadres développés en collaboration, et certaines plateformes informatiques sélectionnées et organisations.

Répondre aux attentes

L'Initiative décrite dans l'Appel à l'action représente une collaboration ambitieuse pour faire avancer de nouvelles recherches qui profitent à toutes les communautés de ROS1ders. Cependant, pour que ce modèle réussisse, nous devons veiller à répondre aux attentes de tous les différents groupes de parties prenantes, en particulier les patients et les chercheurs.

Pour les patients, tout est une question de temps. Tout en reconnaissant la nécessité d'agir rapidement pour mettre ces structures en place, nous devons également équilibrer entre toutes les parties les réalités (et les difficultés) que représente la mise en œuvre de ce modèle, ainsi que les réalités du processus scientifique. La création d'un modèle prend du temps : la période entre l'acquisition de tissu et la création d'un modèle abouti de cancer peut souvent prendre au moins une année, sans compter la caractérisation du modèle. Les patients doivent se lancer dans cette entreprise en étant pleinement conscients que leurs dons ont le pouvoir - ou pas - de générer un modèle utile à leur propre parcours thérapeutique. Le processus scientifique ne peut que s'en trouver accéléré.

De plus, une grande attention doit être accordée à la création d'une structure de gouvernance qui représente les besoins et les intérêts de toutes les parties. La continuité est importante et, afin de s'assurer que le modèle évolue avec le maximum d'efficience, l'Initiative doit avoir mis en place des dirigeants à même d'agir par-delà les difficultés et limitations qu'affrontent ceux qui font face à un diagnostic de maladie au stade avancé. En outre, lorsqu'ils réfléchissent aux besoins futurs en matière de collectes de fonds et aux occasions de le faire, la direction d'une initiative élargie sur les oncogènes ne doit pas avoir de lien de dépendance direct avec aucun groupe.

Dans les collaborations avec les patients comme ce qui est proposé ici, les chercheurs éprouvent souvent un sentiment de responsabilité encore plus fort. Ils doivent sentir qu'ils peuvent répondre autant que possible aux attentes des patients sans craindre que la science ne soit compromise. Par ailleurs, nous reconnaissons les complexités inhérentes à la coordination des différentes composantes du cadre de travail proposé. Une collaboration fructueuse tiendra compte de tous les problèmes liés à la propriété intellectuelle, au stockage des données et des modèles et à la coordination entre toutes les parties prenantes. Une attention particulière doit également être accordée aux questions éthiques, réglementaires et de conformité, tant au niveau national qu'international. En élaborant la structure d'une future initiative à grande échelle sur les oncogènes rares, nous pouvons regarder du côté de cadres de travail existants qui sont des réussites, notamment PDXNet du NCI et le Small Cell Lung Cancer Consortium.

[1] https://ros1cancer.com

[2] ROS1+ Cancer Patients Partner to Increase Research, https://www.cancer.gov/about-

nci/organization/ccg/blog/2017/ros1-patient-driven-research

[3] Global ROS1 Initiative combines patient experience with researcher expertise to target ROS1 cancer wherever it grows, https://coloradocancerblogs.org/global-ros1-initiative-combines-patient-experience-with-researcher-expertise-to-target-ros1-cancer-wherever-it-grows/

[4] ROS1 Cancer Model Project Demonstrates Power of Patient Advocacy, https://www.precisiononcologynews.com/cancer/ros1-cancer-model-project-demonstrates-power-patient-advocacy#.YDQoT-hKjyE

[5] Motivated, Engaged, and Organized: The New Molecular Cohorts of Lung Cancer, https://www.iaslc.org/iaslc-news/ilcn/motivated-engaged-and-organized-new-molecular-cohorts-lung-cancer

[6] Pazienti con la mutazione Ros-1, supereroi in cerca di una cura, https://www.repubblica.it/oncologia/news/2018/05/21/news/i_pazienti_con_la_mutazione_ros-1_super-eroi_della_ricerca-196973309/

[7] ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760015/

[8] Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Nature Reviews Clinical Oncology, ROS1-dependent cancers — biology, diagnostics and therapeutics, Alexander Drilon et al., Aug 5, 2020

[9] P1.14-29 Disrupting the Paradigm: Partnering with Oncogene-Focused Patient Groups to Propel Research, https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1180

[10] Abstract 4766: The Global ROS1 Initiative: A patient-researcher partnership generating open-source, oncogene- driven cancer models and data, https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/4766

[11] https://ros1cancer.com/the-ros1-cancer-model-project/

[12] B16 The ROS1 Cancer Model Project: A Unique Patient-Driven Partnership to Accelerate Research, https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.084

[13] Differential Subcellular Localization Regulates Oncogenic Signaling by ROS1 Kinase Fusion Proteins, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538120.

[14] Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in ROS1+ and ALK+ Non-small Cell Lung Cancer, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358/

[15] Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935306/

[16] https://www.stichtingmerelswereld.nl/research/

[17] https://www.facebook.com/groups/ROS1cancer -- Private Facebook group that requires approval to join.

[18] The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non–Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib, https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30772-X/fulltext

[19] OA03.06 Impact of an EGFR-Lung Cancer Diagnosis on Quality of Life of Patients: Learnings from Project Priority, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086419333647

[20] FLAURA trial (Soria et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18.

[21] Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9070?af=R