

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lurbinectédine (Zepzelca)

Indication : Dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade III ou métastatique chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement contenant un sel de platine.

Promoteur : Jazz Pharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Zepzelca?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Zepzelca dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade III ou métastatique.

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

- Bien que des données probantes issues d'un essai clinique montrent que certaines personnes ont obtenu une réponse au traitement par Zepzelca, en l'absence d'un groupe témoin, l'incertitude persiste à savoir dans quelle mesure les réponses observées sont attribuables à Zepzelca plutôt qu'au hasard.
- Les données probantes examinées sont trop incertaines pour établir une comparaison entre Zepzelca et les autres traitements utilisés au Canada pour ce qui est de retarder la progression de la maladie, de prolonger la survie et d'atténuer les effets secondaires.
- On ignore si Zepzelca répond aux besoins soulevés par les patients, soit de prolonger la survie, de retarder la progression de la maladie, de soulager les symptômes du cancer, d'atténuer les effets secondaires et de préserver ou d'améliorer la qualité de vie.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon à petites cellules?

Le CPPC compte pour 10 % à 15 % des cas de cancer du poumon, son diagnostic étant posé au stade métastatique pour environ deux tiers des patients et au stade III de la maladie pour environ un quart. La plupart des patients présentant un CPPC métastatique ont une survie inférieure à 1 an.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon à petites cellules

Bien que la plupart des patients atteints de CPPC de stade III ou métastatique obtiennent une réponse à la chimiothérapie en première intention, la majeure partie d'entre eux connaîtront une rechute dans les mois suivants. Par la suite, bon nombre de patients ne sont pas en assez bonne santé pour recevoir une chimiothérapie en deuxième intention; ceux qui reçoivent ce traitement n'en tirent pas beaucoup de bienfaits.

Combien coûte Zepzelca?

On s'attend à ce que le traitement par Zepzelca coûte environ 12 940 \$ par cycle de 21 jours, par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser la lurbinectédine dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade III ou métastatique chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement contenant un sel de platine.

Justification

L'efficacité et l'innocuité de la lurbinectédine ont été évaluées dans une cohorte de patients atteints de CPPC qui avaient reçu en première intention une chimiothérapie contenant un sel de platine (N = 105) lors d'un essai panier ouvert de phase II, ne comportant qu'un seul groupe de traitement (essai B-005), réalisé auprès de patients présentant des tumeurs solides évoluées. Dans cette cohorte de patients atteints de CPPC, le principal critère d'efficacité, soit le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation de l'investigateur, était de 35,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 26,2 % à 45,2 %) sous lurbinectédine. Cependant, l'absence de groupe témoin limite l'interprétation des résultats et conduit à une incertitude quant à l'ampleur d'un bénéfice clinique, quel qu'il soit, sous lurbinectédine. Malgré les comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises de la lurbinectédine au topotécan IV, à l'association carboplatine/étoposide, et à un mélange de traitements à action générale administrés après un traitement contenant un sel de platine, dans un contexte canadien, les analyses réalisées présentent de nombreuses limites empêchant de conclure à l'efficacité et à l'innocuité de la lurbinectédine par rapport à celles des comparateurs pertinents dans ce contexte. La qualité de vie liée à la santé (QVLS), un résultat important pour les patients, n'a pas été évaluée dans l'essai B-005 et l'on ne sait donc pas comment évolue la QVLS sous lurbinectédine comparativement aux autres traitements disponibles. Les patients soulèvent le besoin de traitements qui améliorent la survie, retardent la progression de la maladie, soulagent les symptômes du cancer, réduisent au minimum les effets secondaires, et maintiennent, voire améliorent, la qualité de vie, mais le CEEP ne peut pas conclure sur les résultats de l'essai et les données probantes des CTI que la lurbinectédine comble l'un quelconque de ces besoins.

Points de discussion

- Le promoteur demande une reconsidération de la recommandation provisoire de ne pas rembourser la lurbinectédine en tant que traitement d'un CPPC de stade III ou métastatique chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement contenant un sel de platine. Le CEEP évoque chacun des points problématiques soulevés par le promoteur dans sa demande de reconsidération.
- L'absence de groupe témoin dans l'essai B-005 limite en particulier l'interprétation des résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP), et l'on ne peut tirer aucune conclusion concernant ces critères d'évaluation. De plus, il n'a été fait aucun ajustement pour tenir compte des résultats multiples et le test d'hypothèse n'a été réalisé que pour le TRO selon l'évaluation de l'investigateur.

- Les 3 CTI comportent des limites qui font en sorte qu'il n'est possible d'établir de conclusions pour aucune d'entre elles. Une limite commune à ces 3 CTI est la possibilité de confusion résiduelle. De plus, le choix du comparateur pour la comparaison simulée de traitements n'est pas transparent. Pour les comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) combinées aux métaanalyses en réseau (MR), la validité de l'approche consistant à combiner ces analyses n'est pas connue et les CIAA sont limitées par l'imprécision et le faible chevauchement des populations à l'étude.
- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CEEP prend en compte les importants besoins non comblés de traitements permettant de retarder la progression de la maladie, d'améliorer la QVLS et de réduire au minimum les effets indésirables. Il note qu'il existe d'autres options thérapeutiques dans ce contexte (p. ex. carboplatine ou association cisplatine/étoposide, topotécan, irinotécan avec ou sans cisplatine ou carboplatine, et association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine [CAV]). Les groupes de patients et de cliniciens font remarquer que la lurbinectédine pourrait être mieux tolérée que ces autres options, mais les données probantes cliniques sont insuffisantes pour conclure que la lurbinectédine est bénéfique en termes de QVLS ou d'atténuation des effets indésirables comparativement à l'une quelconque de ces autres options thérapeutiques.
- L'avis de conformité de Santé Canada relatif à la lurbinectédine est conditionnel aux résultats d'essais visant à vérifier ses bénéfices sur le plan clinique, et ce médicament est en cours d'étude dans le cadre d'un essai de phase III randomisé. L'essai LAGOON est un essai randomisé ouvert qui compare la lurbinectédine en monothérapie ou l'association lurbinectédine/irinotécan par rapport au choix de l'investigateur, soit l'irinotécan ou le topotécan, chez des patients atteints de CPPC qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie de première intention contenant un sel de platine. Quand ils seront disponibles, les résultats de l'essai LAGOON offriront une comparaison directe de l'efficacité et de l'innocuité de la lurbinectédine par rapport à celles d'un comparateur actif.
- L'essai de phase III ATLANTIS (N = 613) est un essai randomisé ouvert comparant l'association lurbinectédine/doxorubicine par rapport au choix de l'investigateur, soit l'association CAV ou le topotécan, chez des patients atteints de CPPC qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie de première intention contenant un sel de platine. Cet essai ne satisfait pas à son principal critère d'efficacité et il n'existe aucun bénéfice de SG avec l'association lurbinectédine/doxorubicine. L'essai ATLANTIS utilise une dose de lurbinectédine inférieure à la dose approuvée par Santé Canada et ne figure pas dans l'examen de l'ACMTS, mais cet essai démontre la faisabilité d'un essai de phase III étudiant un traitement de deuxième intention dans l'indication CPPC.
- Le Comité ne prend pas en compte les nouvelles informations fournies par le promoteur lors de sa demande de reconsidération, qui visent à appuyer l'analyse d'un groupe témoin synthétique (SYNTH) et à l'étoffer suffisamment pour pouvoir conclure à un bénéfice clinique de la lurbinectédine sur les autres options thérapeutiques actuellement disponibles.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CEEP examine également la rétroaction des groupes de patients et des cliniciens experts, qui met l'accent sur leur expérience d'une meilleure tolérabilité de la lurbinectédine comparativement aux autres options thérapeutiques. L'amélioration de la survie, l'allongement de l'intervalle sans progression, la bonne maîtrise des symptômes du cancer, la facilité d'utilisation et le maintien de la QVLS avec réduction au minimum des effets secondaires ont été établis par les patients

comme des résultats importants. Cependant, le CEEP maintient que, du fait des limites relatives aux données probantes de l'essai et des CTI, les données probantes cliniques sont insuffisantes pour conclure à des bénéfices de la lurbinectédine en matière de QVLS et d'effets indésirables sur les autres options thérapeutiques disponibles. Étant donné l'efficacité comparée incertaine de la lurbinectédine et des comparateurs pertinents, le CEEP ne peut conclure à un avantage clinique global de la lurbinectédine, même en prenant en compte l'amélioration potentielle de sa tolérabilité.

Contexte

Le CPPC compte pour 10 % à 15 % de l'ensemble des cas de cancer du poumon et l'on distingue classiquement une forme clinique limitée (FCL) et une forme clinique étendue (FCÉ); au moment du diagnostic, deux tiers des patients environ présentent une forme étendue métastatique tandis qu'un quart environ présentent une forme limitée de stade III. Les symptômes initiaux de ce cancer, non spécifiques de cette atteinte, incluent une toux, une douleur thoracique, une difficulté à respirer, une respiration sifflante, un enrouement, une perte de l'appétit, une perte de poids et une fatigue. Chez les patients dont la maladie est au stade métastatique, la SG médiane est inférieure à 1 an et le taux de survie à 5 ans est d'environ 5 %. Au Canada, le traitement à action générale classique de première intention est l'administration d'un dérivé du platine (cisplatine ou carboplatine) combiné à l'étoposide pour 4 à 6 cycles de chimiothérapie, que les patients présentent une forme clinique limitée (stade III ou moins) ou étendue (métastatique). Depuis 2021, le traitement classique en première intention pour les patients présentant une forme clinique étendue comporte un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine combiné au durvalumab. Les autres options thérapeutiques de deuxième intention actuellement mises à disposition, que les patients présentent une forme clinique limitée ou étendue de CPPC, incluent une nouvelle tentative thérapeutique associant un sel de platine et l'étoposide (si la maladie progresse après un intervalle de temps adéquat), du topotécan, et l'association CAV. Les options thérapeutiques de troisième intention incluent le topotécan, l'association CAV, et l'irinotécan associé ou non à un dérivé du platine.

La lurbinectédine est un agent alkylant indiqué pour le traitement du CPPC de stade III ou métastatique chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement contenant un sel de platine. Ce médicament est offert en flacon de 4 mg et administré à la posologie de 3,2 mg/m², en perfusion IV de 60 minutes renouvelée tous les 21 jours. Le promoteur estime qu'environ 521 patients (à compter de 2022) pourraient recevoir la lurbinectédine au Canada hors Québec chaque année.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un essai panier de phase II (essai B-005), multicentrique, ouvert et ne comportant qu'un seul groupe de traitement composé de patients présentant des tumeurs

solides évoluées, dont une cohorte de patients atteints de CPPC ayant reçu en première intention une chimiothérapie contenant un sel de platine (N = 105);

- les observations des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC) et la Fondation santé pulmonaire (FSP, auparavant appelée l'Association pulmonaire de l'Ontario);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPPC de stade III ou métastatique;
- les observations de deux groupes de cliniciens, le comité consultatif médical de CPC et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- les renseignements issus de la demande de reconsidération du promoteur (voir ci-après).

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, CPC et la FSP, ont soumis des observations dans le cadre de cet examen. CPC a réalisé en mars 2022 des entretiens téléphoniques avec 2 patients du Canada atteints de CPPC (1 forme localisée et 1 forme métastatique) et des analyses environnementales avec 1 patient et 2 soignants de patients des États-Unis atteints de CPPC métastatiques; tous avaient déjà reçu de la lurbinectédine. La FSP a réalisé une enquête en ligne (2 répondants, pas d'information démographique ou pathologique recueillie) et des entretiens téléphoniques (3 patients au Canada atteints d'un cancer pulmonaire; type et stade non précisés) entre septembre 2021 et décembre 2021, recueillant par ailleurs les observations de deux autres personnes (une infirmière autorisée et un éducateur certifié en santé respiratoire); aucun d'eux n'avait l'expérience de lurbinectédine. Les patients soulignent la symptomatologie initiale non spécifique du CPPC et les retards diagnostiques qui en découlent, ainsi que les effets négatifs physiques (p. ex. essoufflement, toux, fatigue, douleur), psychologiques et sociaux d'un diagnostic de CPPC. Les patients reconnaissent qu'au-delà des traitements actuels du CPPC (p. ex. chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) qui prolongent la survie et retardent la progression de la maladie, les effets secondaires des chimiothérapies actuellement disponibles en deuxième et troisième intentions pour le CPPC métastatique (p. ex. nausées, fatigue, perte de poids et perte des cheveux) sont parfois intenses et ont des répercussions négatives sur la QVLS, sur l'emploi et sur la capacité à réaliser les activités quotidiennes. Les patients soulèvent un besoin non comblé d'autres options thérapeutiques de deuxième intention pour le CPPC métastatique, qui puissent prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, maîtriser les symptômes du cancer et préserver la QVLS, tout en s'accompagnant d'effets secondaires réduits au minimum. Les patients font noter le fait que retarder, voire arrêter, la progression de la maladie est le facteur le plus important de choix

des traitements et qu'ils sont plus disposés à accepter les effets secondaires potentiels des traitements efficaces. Les patients ayant déjà reçu un traitement par la lurbinectédine ont l'impression que ce médicament a stabilisé, voire réduit, la taille de leur tumeur, qu'il a retardé la progression de la maladie, qu'il les a aidés à reprendre ou à poursuivre leurs activités de la vie quotidienne, notamment leurs activités professionnelles, que ses effets secondaires peuvent mieux être maîtrisés et que le temps de rétablissement après la chimiothérapie est plus court comparativement à ceux d'autres traitements du CPPC déjà reçus.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts spécialistes du diagnostic et de la prise en charge du CPPC de stade III ou métastatique ont contribué par leurs commentaires à ce réexamen. Selon eux, les patients présentant un CPPC de stade III ou métastatique répondent rapidement à une chimiothérapie en première intention, mais cette réponse n'est pas prolongée. Les options de chimiothérapie actuellement disponibles en deuxième intention (p. ex. topotécan, CAV, irinotécan) s'accompagnent d'importants inconvénients, comme la toxicité et l'inconfort d'administration (p. ex le schéma posologique du topotécan est celui d'une perfusion intraveineuse pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les 3 semaines). Les cliniciens experts déclarent que la lurbinectédine serait utilisée en traitement de deuxième ou troisième intention d'un CPPC de stade III ou métastatique, à la suite d'un traitement de première intention associant un dérivé du platine à l'étoposide et d'une éventuelle seconde tentative thérapeutique avec cette même association chimiothérapique; si, à la suite du traitement de première intention, la progression de la maladie survient après un intervalle relativement long (p. ex entre 6 et 12 mois), de nombreux cliniciens font une seconde tentative thérapeutique avec un dérivé du platine associé à l'étoposide avant d'utiliser la lurbinectédine. Ces experts insistent sur le fait que tous les patients atteints d'une forme étendue de CPPC ont besoin d'autres options thérapeutiques pour prolonger la survie et préserver la QVLS. Selon eux, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par la lurbinectédine sont les patients atteints d'un CPPC étendu qui progresse malgré un traitement associant un dérivé du platine à l'étoposide avec ou sans durvalumab, tandis que les patients les moins susceptibles d'en bénéficier sont les patients dont l'indice fonctionnel est faible (p. ex. un indice fonctionnel de 3 ou plus à l'échelle de l'ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]) ou qui présentent des insuffisances fonctionnelles d'organes. La réponse à la lurbinectédine serait évaluée selon une imagerie par résonance magnétique (tous les 3 mois environ), l'amélioration clinique et des marqueurs de laboratoire. Les réponses d'importance clinique au traitement comporteraient une amélioration des symptômes et une amélioration ou une stabilisation de la QVLS. Selon les cliniciens experts, le traitement par la lurbinectédine doit être interrompu quand apparaissent une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable, ou si le patient en fait le choix. Ils font par ailleurs remarquer que la lurbinectédine doit être administrée dans un service de soins externes et prescrite par un oncologue médical.

Groupe de cliniciens

Deux groupes de cliniciens, le comité consultatif médical de CPC (10 oncologues médicaux, 2 pneumologues, 1 chirurgien thoracique et 1 anatomopathologiste) et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario (Action Cancer Ontario, 5 oncologues médicaux) ont contribué par leurs observations à cette reconsidération. Aucun point de vue contraire majeur n'a été présenté. Comme les patients, les groupes de cliniciens évoquent les importants besoins non comblés quant à d'autres options thérapeutiques de deuxième intention efficaces pour traiter le CPPC de stade III ou métastatique, qui

s'accompagnent d'effets secondaires moindres et plus pratiques à administrer. Certains cliniciens font réaliser des évaluations par imagerie un peu plus fréquemment (tous les 2 à 3 cycles ou toutes les 6 à 9 semaines par rapport à tous les 3 mois) et, outre l'amélioration ou la stabilisation des symptômes et de la QVLS, les réponses d'importance clinique à la lurbinectédine se manifesteraient par une régression tumorale visible sur les clichés d'imagerie. Selon eux également, on ne sait pas encore bien si une nouvelle tentative thérapeutique avec un dérivé du platine associé à de l'étoposide est une option préférable chez les patients sensibles à un dérivé du platine dont les périodes libres de tout traitement se prolongent au-delà d'un certain seuil (p. ex. 6 mois).

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement de la lurbinectédine :

- amorce du traitement;
- prescription;
- prestation des soins;
- aspects systémiques et économiques;
- besoin potentiel d'un algorithme de financement provisoire.

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

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description de l'étude

Un essai panier de phase II, ouvert et multicentrique (essai B-005), conçu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la lurbinectédine chez des patients atteints de tumeurs solides évoluées et ayant déjà reçu un traitement, a fourni les données probantes pour ce réexamen; seules les données relatives à la cohorte de patients atteints de CPPC (N = 105) sont présentées dans ce rapport. L'objectif principal de l'essai est d'établir le TRO de la lurbinectédine selon l'évaluation de l'investigateur chez des patients qui présentent un CPPC évolué et ont déjà reçu une chimiothérapie en première intention. Les objectifs secondaires incluent le TRO selon un comité d'examen indépendant (CEI), la durée de la réponse (DR) selon l'évaluation de l'investigateur et le CEI, le taux de bénéfice clinique selon l'évaluation de l'investigateur et le CEI, la SSP et la SG. Les adultes (18 ans ou plus) présentant un CPPC, ayant reçu une chimiothérapie systématique en première intention pour une atteinte évoluée et respectant les critères d'admissibilité ont été inclus dans cet essai, qui se déroulait sur 26 sites principalement situés en Europe (essentiellement en Espagne, aucun site au Canada). Les patients ont reçu un traitement de lurbinectédine (3,2 mg/m² au jour 1 d'un cycle thérapeutique de 21 jours) jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les adultes (18 ans ou plus) présentant un CPPC, un indice fonctionnel de 2 ou moins à l'échelle de l'ECOG et une atteinte quantifiable, et ayant reçu en première intention une chimiothérapie à action générale pour une atteinte clinique évoluée étaient admissibles à l'inclusion dans cet essai s'ils ne présentaient pas d'atteinte du système nerveux central à la tomодensitométrie ou à l'IRM, n'étaient pas atteints d'affections comorbides graves et n'avaient pas reçu de chimiothérapie depuis 3 semaines. À l'entrée dans l'essai, l'âge médian des patients était de 60 ans, la plupart des patients (56,2 %) avaient un indice fonctionnel de 1 à l'échelle de l'ECOG, un tiers environ (36,2 %) ayant un indice fonctionnel de 0 à cette même échelle; seuls 8 patients (7,6 %) avaient un indice fonctionnel de 2 à l'échelle de l'ECOG; par ailleurs, à l'entrée dans l'essai, la plupart des patients (93,3 %) présentaient une forme clinique étendue et seuls 2 patients (1,9 %) présentaient une forme clinique non métastatique. Presque tous les patients (93,3 %) avaient reçu en première intention une chimiothérapie à action générale (schéma thérapeutique à base de sel de platine = 100,0 %; étoposide = 99,0 %) tandis que seuls 7,6 % des patients avaient reçu antérieurement une immunothérapie. Selon les intervalles libres de leurs chimiothérapies respectives (ILC), 42,9 % des patients présentaient une atteinte résistante au traitement par un dérivé du platine (ILC inférieur à 90 jours, en incluant les atteintes réfractaires au traitement [20,0 %, ILC inférieur à 30 jours] et les atteintes résistantes au traitement [22,9 %, ILC de 30 à 89 jours]), tandis que 57,1 % des patients présentaient une atteinte sensible au traitement par un dérivé du platine (ILC de 90 jours ou plus, en incluant les atteintes sensibles [38,1 %, ILC de 90 à 179 jours] et très sensibles [19,0 %, ILC de 180 jours ou plus] au traitement).

La lurbinectédine (3,2 mg/m²) a été administrée sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 1 heure au jour 1 d'un cycle thérapeutique de 3 semaines. La dose était plafonnée à 6,4 mg, soit la dose correspondant à une surface corporelle de 2,0 m². Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (selon l'évaluation de l'investigateur), l'apparition d'une toxicité inacceptable, l'obligation de retarder le traitement de 3 semaines ou plus (sauf dans les cas de bénéfice clinique évident et avec l'approbation du promoteur), l'obligation de procéder à plus de 2 réductions de doses, la survenue d'une maladie intercurrente suffisamment importante pour empêcher la poursuite de l'essai dans des conditions sûres, l'existence d'une déviation majeure du protocole pouvant pénaliser le rapport risque/bénéfice chez des participants, la décision de l'investigateur, la non-observance des exigences de l'essai, ou le refus du patient. Au cours de la période de traitement, la réponse tumorale a été évaluée à tous les sièges où la maladie se manifestait au début de l'essai, tous les 2 cycles jusqu'au cycle 6, puis tous les 3 cycles.

Efficacité

Survie globale

La SG médiane de l'ensemble des patients est de 9,3 mois (IC à 95 % de 6,3 à 11,8 mois). La SG médiane chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 5,0 mois (IC à 95 % de 4,1 à 6,3 mois) et celle des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 11,9 mois (IC à 95 % de 9,7 à 16,2 mois).

Survie sans progression

Selon l'évaluation de l'investigateur, la SSP médiane de l'ensemble des patients est de 3,5 mois (IC à 95 % de 2,6 à 4,3 mois). La SSP selon l'évaluation de l'investigateur chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 2,6 mois (IC à 95 % de 1,3 à 3,9 mois) et celle des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 4,6 mois (IC à 95 % de 2,8 à 6,5 mois).

Selon le CEI, la SSP médiane de l'ensemble des patients est de 3,5 mois (IC à 95 % de 2,6 à 4,2 mois). La SSP selon le CEI chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 1,4 mois (IC à 95 % de 1,3 à 3,5 mois) et celle des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 4,3 mois (IC à 95 % de 3,0 à 6,3 mois).

Taux de réponse objective

Selon l'évaluation de l'investigateur, le TRO de l'ensemble des patients est de 35,2 % (IC à 95 % de 26,2 % à 45,2 %). Le TRO selon l'évaluation de l'investigateur chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 22,2 % (IC à 95 % de 11,2 % à 37,1 %) et celui des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 45,0 % (IC à 95 % de 32,1 % à 58,4 %).

Selon le CEI, le TRO de l'ensemble des patients est de 30,5 % (IC à 95 % de 21,9 % à 40,2 %). Le TRO selon le CEI chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 13,3 % (IC à 95 % de 5,1 % à 26,8 %) et celui des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 43,3 % (IC à 95 % de 30,6 % à 56,8 %).

Durée de réponse

Selon l'évaluation de l'investigateur, la DR médiane chez les patients présentant une réponse complète ou partielle confirmée en tant que meilleure réponse globale est de 5,3 mois dans l'ensemble (IC à 95 % de 4,1 à 6,4 mois). La DR médiane, selon l'évaluation de l'investigateur, chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 4,7 mois (IC à 95 % de 2,6 à 5,6 mois), et celle des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 6,2 mois (IC à 95 % de 3,5 à 7,3 mois).

Selon le CEI, la DR médiane chez les patients présentant une réponse complète ou partielle confirmée en tant que meilleure réponse globale est de 5,1 mois dans l'ensemble (IC à 95 % de 4,9 à 6,4 mois). La DR médiane selon le CEI chez les patients dont l'ILC est inférieur à 90 jours est de 4,8 mois (IC à 95 % de 2,4 à 5,3 mois) et celle des patients dont l'ILC est de 90 jours ou plus est de 5,3 mois (IC à 95 % de 4,9 à 7,0 mois).

Innocuité

Des événements indésirables (EI) sont survenus chez la plupart des patients (98,1 %), et des EI graves, chez 32,4 % des patients; des EI conduisant à une réduction de la dose thérapeutique sont survenus chez 26,3 % des patients, et 3,8 % des patients sont sortis de l'essai en raison d'EI. Soixante-six (62,9 %) patients sont décédés au cours de l'essai, tous en raison d'une progression de la maladie. Parmi les effets néfastes notables définis dans le protocole de l'ACMTS, les EI le plus couramment associés à la myélosuppression dans l'essai B-005 sont l'anémie (95,2 %), la lymphopénie (85,7 %), la leucopénie (79,0 %), la neutropénie (71,4 %) et la thrombopénie (43,8 %). Une neutropénie fébrile est survenue chez 4,8 % des patients. Les EI le plus couramment associés à une hépatotoxicité sont des augmentations de l'alanine aminotransférase (71,8 %), de la gamma glutamyltransférase (65,0 %), de l'asparagine aminotransférase (44,7 %) et des phosphatases alcalines (33,0 %). Une neuropathie périphérique ou une neuropathie sensitive périphérique sont survenues chez 2 patients (1,9 %).

Évaluation critique

Les limites principales de l'essai B-005 sont le groupe de patients unique, l'absence de comparaison dans la conception même de l'essai et la taille relativement petite de l'échantillon qui s'accompagne d'une incertitude dans l'estimation des tailles d'effet. Les autres préoccupations possibles quant à la validité interne concernent les biais potentiels

d'évaluation des résultats (p. ex. la réponse tumorale) dans un essai ouvert ne comportant qu'un seul groupe de traitement, la nature descriptive des analyses d'efficacité, et l'absence de test d'hypothèse statistique formalisé (autre que le TRO selon l'évaluation de l'investigateur).

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les caractéristiques démographiques et cliniques de la population de patients qui participent à l'essai B-005 sont largement représentatives de celles des adultes au Canada atteints de CPPC avancé et ayant déjà reçu un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. Cependant, les cliniciens experts ont l'impression que, comme pour n'importe quelle population d'essai, les patients de l'essai B-005 sont légèrement plus jeunes, en meilleure santé et plus demandeurs d'un traitement que la population générale de patients atteints d'un CPPC. Les patients présentant une atteinte du système nerveux central, chez lesquels on s'attend à un pronostic encore moins bon, ont été exclus de l'essai B-005; cependant, les patients dont l'ILC est court ont été inclus, alors même qu'ils sont exclus de nombreux essais en raison de leur pronostic très défavorable. Bien que l'essai ait évalué la lurbinectédine en traitement de deuxième intention, les cliniciens experts pensent que les résultats de l'essai peuvent être élargis à l'utilisation de la lurbinectédine comme traitement de troisième intention. Le maintien de la QVLS et la stabilisation des symptômes du cancer, qui constituent des résultats d'importance pour les patients et des objectifs thérapeutiques pour les cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour ce réexamen, n'ont pas été évalués dans l'essai B-005.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

Le rapport de l'ACMTS comporte trois CTI soumises par le promoteur. La première évalue l'environnement thérapeutique et l'efficacité comparée de la lurbinectédine dans le traitement de patients présentant un CPPC évolué et ayant été exposés à un traitement à base de sel de platine en Alberta, au Canada, qui ont reçu un diagnostic de CPPC (tous stades confondus) et chez lesquels a été initié un traitement à action générale à la suite du traitement à base de sel de platine, en élaborant un groupe aux fins d'évaluation de données d'essais agrégés comparativement aux données de l'essai de phase II B-005.

La deuxième CTI est une comparaison simulée de traitements qui facilite la comparaison indirecte de la lurbinectédine (en utilisant les données individuelles des patients de l'essai B-005) et du topotécan IV (en utilisant les données agrégées de l'ECR de Von Pawel, 2014) chez les patients atteints de CPPC réfractaire ou en rechute.

La troisième CTI est une comparaison indirecte ajustée par appariement créée pour utilisation conjointe avec une MR, aux fins d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la lurbinectédine comparativement à celles d'interventions thérapeutiques concurrentes (dont le topotécan IV et l'association carboplatine/étoposide) chez des patients atteints de CPPC et recevant un traitement de deuxième intention; les critères d'évaluation sont le TRO, la DR, la SG et la SSP, ainsi que les EI hématologiques de grade 3 et 4 (parmi lesquels l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie et la neutropénie fébrile).

Efficacité

La première CTI, l'analyse du groupe SYNTH, est de nature descriptive, mais offre également une mise en perspective de la lurbinectédine (essai B-005) en regard du groupe SYNTH stratifié selon l'ILC et le stade du cancer au moment du diagnostic initial. La SG médiane dans cette analyse de population ajustée du groupe SYNTH atteint 5,8 mois (IC à 95 % de 5,1

à 6,9 mois), tandis que la SG médiane dans l'essai B-005 est de 9,3 mois (IC à 95 % de 6,3 à 11,8 mois). La SG non ajustée médiane est de 6,58 mois (IC à 95 % de 5,75 à 7,46 mois). Le groupe SYNTH a ensuite été actualisé pour être plus étroitement aligné sur la population de l'essai B-005, en excluant les patients chez lesquels sont apparues des métastases cérébrales après le diagnostic, mais avant que ne débute le traitement faisant suite à celui comportant un sel de platine. La SG médiane dans l'analyse de population ajustée du groupe SYNTH actualisé atteint 6,1 mois (IC à 95 % de 5,4 à 7,7 mois), tandis que la SG non ajustée médiane est de 6,7 mois (IC à 95 % de 6,0 à 7,7 mois).

Dans la deuxième CTI, la comparaison simulée de traitements évalue la SG et la SSP. Les estimations ajustées mettent en évidence des SG médianes de 10,0 mois (IC à 95 % de 8,5 à 11,6 mois) et de 7,8 mois (IC à 95 % de 6,6 à 8,5 mois) dans les essais utilisant respectivement la lurbinectédine et le topotécan, avec une différence moyenne de 2 mois (IC à 95 % de 0,4 à 4,0 mois). Pour la SSP, les estimations ajustées obtenues dégagent une SSP médiane de 3,4 mois (IC à 95 % de 3,0 à 3,9 mois) et de 3,5 mois (IC à 95 % de 2,9 à 4,2 mois) dans les essais respectivement réalisés avec la lurbinectédine et le topotécan, avec une différence moyenne de -0,10 mois (IC à 95 % de -0,89 à 0,69 mois).

La troisième CTI rapporte les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement et d'une MR qui évaluent la SG, la SSP, le TRO, la DR et les effets néfastes.

D'après l'évaluation de cette comparaison indirecte, pour la SG, le rapport des risques instantanés (RRI) de la lurbinectédine par rapport à l'association carboplatine/étoposide est de 0,42 (IC à 95 % de 0,2 à 0,65). Dans le scénario de référence de la MR, pour la SG, le RRI de la lurbinectédine est de 0,43 (intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,26 à 0,70) par rapport au topotécan IV, et de 0,42 (ICr à 95 % de 0,30 à 0,58) par rapport à l'association carboplatine/étoposide.

[REDACTED]

Pour le TRO, l'évaluation du scénario de référence de la comparaison indirecte ajustée par appariement n'a mis en évidence aucune différence entre la lurbinectédine et l'association carboplatine/étoposide ([REDACTED]). Tandis que dans la MR, aucune différence n'a été mise en évidence entre la lurbinectédine et le topotécan IV (rapport de cotes [RC] = 2,36; ICr à 95 % de 0,89 à 6,23), non plus qu'entre la lurbinectédine et l'association carboplatine/étoposide (RC = 0,85; ICr à 95 % de 0,40 à 1,83).

[REDACTED]

[REDACTED]

Effets néfastes (innocuité)

Les effets néfastes n'ont été évalués directement que dans la troisième CTI (CIAA et MR).

Dans les estimations de la CIAA, une anémie de grade 3 ou 4 a moins de risques de survenir dans le groupe lurbinectédine que dans le groupe carboplatine/étoposide ([REDACTED]). Les estimations de la MR font, de la même manière, apparaître de moindres risques de survenue d'une anémie de ces grades dans le groupe lurbinectédine comparativement au groupe

carboplatine/étoposide (RC = 0,22; ICr à 95 % de 0,08 à 0,61) et au topotécan IV (RC = 0,21; ICr à 95 % de 0,06 à 0,74), les résultats des analyses de sensibilité concordant par ailleurs.

Les estimations de la CIAA quant à la thrombopénie de grade 3 ou 4 font également apparaître de moindres risques de survenue dans le groupe lurbinectédine comparativement au groupe carboplatine/étoposide (██████████), pour un résultat semblable d'une analyse de sensibilité à l'autre. De la même manière, dans la MR évaluant la thrombopénie de grade 3 ou 4, l'analyse du scénario de référence met en évidence de moindres risques de survenue (RC = 0,23; ICr à 95 % de 0,08 à 0,69), ce qui concorde avec les analyses de sensibilité.

Cependant, dans la CIAA, la lurbinectédine majore les risques de survenue d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (██████████) comparativement à l'association carboplatine/étoposide, effet qui toutefois s'inverse si on rapporte la lurbinectédine au topotécan IV dans le groupe de patients toutes sensibilités au platine confondues (dans l'analyse de sensibilité) (██████████) et quand l'on étudie les patients dont la maladie est sensible et l'ILC supérieur à 90 jours (██████████). Dans la MR, les résultats sont semblables, avec des risques accrus de neutropénie dans le groupe lurbinectédine comparativement au groupe carboplatine/étoposide (RC = 7,05; ICr à 95 % de 3,09 à 16,11), mais pas comparativement au topotécan IV (RC = 1,19; ICr à 95 % de 0,45 à 3,17). On juge que ces différences de taux de neutropénie peuvent s'expliquer par des différences d'exigences prophylactiques par un facteur de stimulation des granulocytes d'un essai à l'autre.

Évaluation critique

Les résultats de toutes ces CTI génèrent une incertitude en raison de l'imprécision des estimations d'effet, du risque de confusion et des risques de biais relativement à l'ensemble des données probantes (p. ex. non-respect des risques proportionnels, non-transitivité, faible chevauchement des covariables dans le processus de pondération de la CIAA), utilisation de données observationnelles d'un essai non randomisé à groupe de traitement unique relié à chaque MR par une CIAA, avec une disparité du réseau constitué pour les MR. Le TRO et la DR sont également incertains, sans données probantes en faveur d'un meilleur TRO sous lurbinectédine comparativement à l'association carboplatine/étoposide et au topotécan IV, et avec des données probantes incomplètes pour évaluer la DR. La maturité des données pour évaluer les résultats à long terme est également incertaine.

Il existe des problèmes de généralisabilité du fait que certains groupes de traitement inclus dans la troisième CTI recevaient des médicaments non utilisés au Canada (p. ex. le topotécan *per os*) et certaines des variables considérées comme importantes par les cliniciens experts ne sont donc pas incluses.

Autres données pertinentes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes pertinentes aux fins du présent examen.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Population de l'essai B-005 : adultes atteints de CPPC ayant déjà reçu un traitement à base de chimiothérapie en première intention • Deux sous-groupes analysés en fonction de leur réponse au traitement contenant un sel de platine <ul style="list-style-type: none"> ◦ patients sensibles au platine ◦ patients réfractaires au platine
Traitements	Lurbinectédine à la posologie de 3,2 mg/m ² en perfusion IV unique renouvelée tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable
Prix indiqué	Lurbinectédine, flacon de 4 mg : 6 470,00 \$ par flacon
Cout du traitement	12 940 \$ par cycle de 21 jours
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Population de l'essai B-005 : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Topotécan ◦ CAV ◦ DPMR : panier de traitements divers : CAV, topotécan, étoposide, carboplatine et étoposide, cisplatine et étoposide, « autres schémas thérapeutiques à base de sel de platine », « autres schémas thérapeutiques » ◦ SYNTH : panier de traitements divers : CAV, étoposide, carboplatine et étoposide, cisplatine et étoposide, « autres schémas thérapeutiques » • Sous-groupe de patients sensibles au platine : topotécan, carboplatine et étoposide, cisplatine et étoposide, carboplatine et irinotécan • Sous-groupe de patients réfractaires au platine : topotécan, CAV
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principale source de donnée	Étude panier de phase II à groupe de traitement unique (PM1183- B-005-14); comparaisons naïves (sans comparateur commun)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets comparés de la lurbinectédine sur la SSP et la SG ne sont pas connus en raison de l'absence de données comparatives directes probantes mettant en regard la lurbinectédine et les traitements actuellement disponibles. Le promoteur a eu recours à des comparaisons naïves pour éclairer le modèle pharmacoéconomique, ce qui introduit une incertitude. • La population complète visée par l'indication autorisée par Santé Canada n'a pas fait l'objet d'une modélisation. Le promoteur a évalué le rapport cout/efficacité de la lurbinectédine en tant que traitement de deuxième intention; le rapport cout/efficacité de la lurbinectédine en traitement de troisième intention est inconnu. • Le modèle du promoteur prévoit sous lurbinectédine un bénéfice de SG que ne viennent pas étayer les données cliniques. Les gains présumés de SSP dépassent les gains observés dans l'essai B-005, et le modèle du promoteur prévoit que la majorité des bénéfices différentiels sous lurbinectédine se concrétisent après l'arrêt du traitement par les patients.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur postule que tous les patients reçoivent quatre cycles de 21 jours de lurbinectédine, quelle que soit la progression de la maladie, ce qui ne concorde pas avec le schéma posologique recommandé dans la monographie (soit jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable). Les coûts d'achat du médicament sont probablement sous-estimés, ce qui contribue à un biais des résultats à l'avantage de la lurbinectédine.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> Du fait des limites établies relativement à l'absence de comparaison d'efficacité clinique, ainsi que des problèmes relatifs au modèle soumis, l'efficacité clinique comparée, et donc le rapport cout/efficacité, de la lurbinectédine relativement aux traitements actuellement disponibles n'est pas connue. L'ACMTS a conduit une analyse exploratoire et adopté d'autres courbes d'extrapolation pour la SSP et la SG. Les analyses séquentielles ne sont pas présentées en raison du manque de comparabilité d'une population de patients à l'autre. L'analyse du promoteur et la réanalyse exploratoire de l'ACMTS évaluent l'une et l'autre le rapport cout/efficacité de la lurbinectédine en tant que traitement de deuxième intention; le rapport cout/efficacité de la lurbinectédine en tant que traitement de troisième intention n'est pas connu en raison de l'absence de données cliniques. Dans la réanalyse exploratoire de l'ACMTS, le RCED est de 307 232 \$ l'AVAQ gagnée pour la lurbinectédine comparativement au SYNTH, un groupe témoin synthétique constitué en utilisant des données probantes du monde réel. Selon la réanalyse de l'ACMTS, une réduction du prix de 83 % serait nécessaire pour que la lurbinectédine soit considérée comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement aux soins usuels présumés (cf. données probantes du groupe SYNTH). Les résultats de la réanalyse doivent être considérés comme étant exploratoires uniquement, du fait des limites précédemment énoncées et de la grande incertitude associée à l'efficacité clinique comparée et à une sous-estimation des coûts d'achat de la lurbinectédine. Ainsi, une réduction plus élevée du prix de la lurbinectédine pourrait être justifiée.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAV = cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine; CPPC = cancer du poumon à petites cellules; DPMR = donnée probante du monde réel; IV = intraveineuse; MSP = modèle à survie partitionnée; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; SYNTH = groupe de traitement synthétique

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : le nombre de patients admissibles à un traitement par la lurbinectédine est incertain et pourrait être sous-estimé; ce ne sont pas tous les comparateurs qui sont envisagés et ces comparateurs peuvent varier selon le stade de la maladie, l'intention du traitement et la sensibilité au platine; le recours à la lurbinectédine est incertain; la durée d'un traitement par la lurbinectédine est probablement sous-estimée, ce qui conduit à une sous-estimation des coûts d'achat du médicament; et les coûts associés aux traitements subséquents ne sont pas pris en compte. L'ACMTS a examiné le scénario de référence du promoteur en incluant des schémas thérapeutiques à base d'irinotécan en tant que comparateur pertinent. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du remboursement de la lurbinectédine soit de 9 582 252 \$ la première année, de 11 052 096 \$ la deuxième année et de 12 257 895 \$ la troisième année, soit un total sur 3 ans de 32 892 244 \$. Cette estimation dépend beaucoup de la durée du traitement par la lurbinectédine.

Demande de reconsidération

Le promoteur fait une demande de reconsidération de la recommandation provisoire concernant la lurbinectédine (Zepzelca) dans le traitement du CPPC de stade III ou métastatique chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement contenant un sel de platine. Dans sa demande, le promoteur relève les problèmes suivants :

- l'évaluation par le CEEP des 3 CTI soumises. À cet égard, de nouvelles analyses visant à appuyer l'analyse originale du groupe témoin synthétique ont été intégrées à la demande de reconsidération;
- le promoteur est d'avis que la lurbinectédine est associée à de faibles taux d'EI liés au traitement, un indicateur largement accepté d'amélioration de la qualité de vie;
- le promoteur présente 5 analyses supplémentaires pour appuyer les résultats de l'essai B-005. Ces analyses, qui constituent de nouvelles informations, n'ont pas été acceptées par l'ACMTS pour la reconsidération au moment où la demande a été soumise, conformément au [Processus d'examen en vue du remboursement d'un médicament de l'ACMTS](#) (en anglais). Au point 9.5.5 de ce processus, les nouvelles informations doivent remplir l'une, voire les deux, conditions suivantes : être fournies pour essayer de combler une évidente lacune d'importance dans les données probantes relevée par le CEEP; être mises à disposition au cours de la phase d'examen du Processus d'examen en vue du remboursement d'un médicament de l'ACMTS;
- les résultats de l'essai de phase III LAGOON ne seront pas disponibles avant mai 2025, approximativement. Le promoteur est d'avis que l'ACMTS a émis récemment une recommandation positive fondée sur un essai de phase I et de phase II incomplet, qui comportait un même degré d'incertitude et soulignait de la même manière un besoin thérapeutique important;

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;
- les nouveaux renseignements fournis par le promoteur pour tenter de combler une évidente lacune d'importance dans les données probantes, lacune relevée par le CEEP;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPPC;
- aucune rétroaction sur la recommandation provisoire des deux groupes de défense des intérêts des patients; CPC et la FSP;
- les observations sur la recommandation provisoire des deux groupes de cliniciens, le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) et le comité consultatif médical de CPC;
- les rétroactions des régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire.

Données probantes cliniques pour reconsidération

Pour appuyer sa demande de reconsidération, le promoteur a fourni les analyses supplémentaires suivantes relatives au groupe SYNTH : une comparaison formalisée des

résultats de l'essai, une évaluation quantitative des biais (EQB), une analyse de la valeur attendue et une analyse de la survie. Lors de la soumission de sa demande, les nouvelles informations relatives aux examens standards ont été prises en compte par l'ACMTS et incluses dans le processus de reconsidération conformément au [Processus d'examen en vue du remboursement d'un médicament de l'ACMTS](#) (en anglais).

Dans la comparaison formalisée, les données individuelles d'ILC de l'essai B-005 ont été extraites des courbes de SG selon l'ILC présentées dans l'essai, et les RRI non ajustés et ajustés (à l'aide d'une régression du résultat et d'un appariement strict) à l'ILC ont été calculés en utilisant le modèle à risques proportionnels de Cox. Les patients appariés ont été choisis au hasard dans chaque strate d'ILC aux fins de comparaison des patients du groupe SYNTH et de l'essai B-005. La comparaison des chiffres relatifs à la lurbinectédine dans l'un et l'autre groupe donne un RRI non ajusté de SG de 0,72 (IC à 95 % de 0,54 à 0,97), un RRI ajusté à l'ILC de 0,61 (IC à 95 % de 0,45 à 0,82) et un RRI apparié de 0,63 (IC à 95 % de 0,54 à 0,90).

L'EQB permet une nouvelle estimation du RRI relatif à la SG pour évaluer l'effet de la confusion résiduelle en fonction du stade du CPPC au moment du diagnostic initial (régression du résultat seulement). Cette évaluation a été réalisée en utilisant la prévalence estimée des formes cliniques étendues dans l'essai B-005 (69,5 %) et le groupe SYNTH (57,5 %). Un RRI ajusté à l'ILC qui rapportait les formes cliniques étendues aux formes cliniques limitées a été estimé dans le groupe SYNTH et utilisé pour l'EQB (RRI = 1,30; IC à 95 % de 0,94 à 1,79). Après ajustement en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic initial, le RRI estimé par l'EQB était de 0,59 (IC à 95 % de 0,44 à 0,79).

Dans l'analyse de la valeur attendue, les valeurs attendues ont été calculées pour évaluer de manière plus précise l'effet de la confusion résiduelle sur la comparaison de SG entre les populations du groupe SYNTH et de l'essai B-005. La valeur attendue est définie comme étant la « force minimale de l'association, sur l'échelle de risque relatif, nécessaire à un facteur de confusion relatif au traitement et au résultat pour expliquer pleinement une association particulière entre le traitement et le résultat, en fonction des covariables mesurées ». Selon le rapport soumis par le promoteur, le RRI ajusté à l'ILC observé pour la SG de 0,61 (IC à 95 % de 0,45 à 0,82) s'explique complètement par la confusion résiduelle s'il existe un unique facteur de confusion non contrôlé pour lequel le risque relatif de décès est de 2,16 et le rapport comparant la prévalence de la covariable dans l'essai B-005 à celle du groupe SYNTH est également de 2,16, après ajustement en fonction de l'ILC. L'association entre le stade du cancer au moment du diagnostic initial et le résultat après ajustement selon l'ILC est faible dans le groupe SYNTH (RRI = 1,30, IC à 95 % de 0,94 à 1,79), ce qui est inférieur à la valeur attendue estimée de 2,16. Le rapport de prévalence des formes cliniques étendues au moment du diagnostic initial entre l'essai et le groupe SYNTH est de 1,21, soit une valeur également inférieure à la valeur attendue estimée de 2,16.

Dans l'analyse de survie, la comparaison des taux de survie à 6 mois, 12 mois et 24 mois est en faveur de la lurbinectédine dans l'essai B-005 comparativement au groupe SYNTH. La survie à 1 an du groupe SYNTH, évaluée par régression du résultat, est de 27 % (IC à 95 % de 21 % à 35 %) comparativement à 34 % (IC à 95 % de 25 % à 47 %) dans l'essai B-005. Un appariement strict fait apparaître une survie à 1 an de 29 % (IC à 95 % de 21 % à 40 %) dans le groupe SYNTH comparativement à 40 % (IC à 95 % de 29 % à 54 %) dans l'essai B-005.

Une analyse en bon et due forme ajustée selon l'ILC a été réalisée, ainsi que plusieurs analyses complémentaires dont l'objectif était d'établir la confusion résiduelle en fonction du stade clinique au moment du diagnostic initial (EQB et analyse de la valeur attendue).

Cependant, aucune des analyses supplémentaires fournies dans le cadre de cette demande de reconsidération n'a évalué la possibilité que les résultats puissent avoir été influencés par de multiples facteurs de confusion ou par d'autres sources de biais. L'analyse de la valeur attendue ne permet pas de justifier l'imprécision de l'estimation d'effet et repose sur une conversion approximative du RRI en risque relatif qui a contribué à l'imprécision de la valeur attendue calculée.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion (premier examen) : Le 13 juillet 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 7 décembre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.