

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pralsétinib (Gavreto)

Indication : Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection) localement avancé non résécable ou métastatique chez l'adulte.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 Gavreto?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Gavreto dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Gavreto ne devrait être remboursé que dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé inopérable avec fusion du gène *RET* chez les patients de 18 ans et plus n'ayant jamais reçu d'anticancéreux ou ayant déjà reçu un anticancéreux. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste); en cas de propagation au cerveau, celle-ci doit être maîtrisée.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Gavreto doit être prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CPNPC, et son cout doit être réduit. Il ne doit pas être remboursé en combinaison avec un autre anticancéreux.

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

Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que, chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé inopérable ou métastatique avec fusion du gène *RET*, le traitement par Gavreto entraîne une réduction de la taille ou une disparition complète de la tumeur. En outre, elles montrent une réduction de la taille de la tumeur au cerveau chez les personnes dont le cancer s'est propagé à cette partie du corps.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Gavreto ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise. Le remboursement de Gavreto devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 22 millions de dollars sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules avec fusion du gène *RET*?

Le cancer du poumon non à petites cellules, un type de cancer qui prend naissance dans certains tissus cellulaires des poumons, peut inclure des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes ou des carcinomes à grandes cellules. Il devient métastatique lorsqu'il se propage à d'autres parties du corps, comme les os, les glandes surréniales, le cerveau et le foie.

Le CPNPC peut être provoqué par un gène comme le gène *RET*. Celui-ci est présent naturellement dans l'organisme, mais certains cancers se développent à la suite de modifications de ce gène.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules avec fusion du gène *RET*

Les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* sont traités par la chimiothérapie et l'immunothérapie; toutefois, ce ne sont pas tous les patients qui répondent à ces traitements offerts.

Combien coute Gavreto?

Le traitement par Gavreto devrait couter environ 12 426 \$ par patient, par cycle de 30 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du pralsétinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection), sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Une étude de phase I et II, multicentrique, multinationale, menée en mode ouvert et à groupe unique toujours en cours (ARROW) montre que le pralsétinib procure un bénéfice cliniquement important tenant au taux de réponse globale (TRG) élevé (TRG = 64,4 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 57,9 % à 70,5 %) et à la prolongation de la durée de la réponse (DR) (DR médiane = 22,3 mois; IC à 95 % de 14,7 mois à non atteint) chez les adultes atteints d'un CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET*. Bien que la réponse des métastases au cerveau soit évaluée chez un petit nombre de patients (n = 10), la pénétration dans la barrière hématoencéphalique est démontrée par le taux de réponse du système nerveux central de 70 % (n = 7 sur 10) chez les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* dans cette étude. La variation du score initial à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est positive à tous les points temporels et concorde avec une amélioration clinique modérée. Cependant, le CEEP reconnaît le risque de biais de l'étude en mode ouvert et à groupe unique, et les limites associées à la modification du protocole afin d'inclure la QVLS, laquelle a mené à un faible nombre de patients ainsi qu'à un nombre limité de patients ayant des données à long terme. Il existe un besoin d'options de traitement additionnelles chez cette population de patients rare étant donné le mauvais pronostic, le lourd fardeau des symptômes et le risque élevé de métastases au système nerveux central. Le pralsétinib répond à un besoin thérapeutique puisqu'il n'y a actuellement pas de traitement ciblé remboursé offert aux patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET*. Le pralsétinib est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui arrêtent ou retardent la progression de la maladie, améliorent la survie, ont des effets secondaires maîtrisables, améliorent la qualité de vie et leur permettent de maintenir leur autonomie et leurs capacités fonctionnelles. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le pralsétinib répond aux besoins soulevés par les patients, soit d'arrêter ou de retarder la progression de la maladie, d'avoir des effets secondaires maîtrisables, d'améliorer la qualité de vie et de permettre le maintien de l'autonomie et des capacités fonctionnelles.

En raison de l'incertitude associée aux données cliniques comparatives sur le pralsétinib, l'ACMTS n'est pas en mesure de dériver une estimation de référence fiable du rapport cout/efficacité; ainsi, des analyses exploratoires ont été effectuées. D'après le prix indiqué par le promoteur pour le pralsétinib et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pralsétinib se situe entre 282 322 \$ et 4 108 183 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Cette fourchette dépend de l'utilisation du pralsétinib chez les patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu au moins un traitement, du bénéfice éventuel sur le plan de la survie globale avec le pralsétinib et des couts des tests de dépistage défrayés par le payeur public pour identifier

les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET*. Le pralsétinib est donc jugé non rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix est nécessaire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le pralsétinib est remboursé lorsqu'il est amorcé dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène <i>RET</i> chez l'adulte correspondant l'un des cas de figure suivants :</p> <p>1.1. traitement administré en première intention;</p> <p>1.2. traitement administré après un traitement à action générale antérieur.</p>	<p>Les données probantes de l'essai ARROW montrent que le pralsétinib est associé à des taux de réponse élevés et à une durée de réponse prolongée chez les adultes atteints d'un CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène <i>RET</i>.</p>	—
<p>2. Le patient :</p> <p>2.1. présente un bon indice fonctionnel;</p> <p>2.2. a une atteinte du SNC stable sur le plan clinique ou ne présente aucune métastase au cerveau.</p>	<p>Selon les critères d'admissibilité initiaux de l'étude ARROW, les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. À la suite d'une modification au protocole, l'admissibilité a été limitée aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Ainsi, peu de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ont été admis.</p> <p>Les patients sont exclus de l'étude ARROW s'ils présentent des métastases au SNC actives.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le pralsétinib chez les patients présentant un indice fonctionnel supérieur à 1.</p>
Renouveau		
<p>3. Le renouvellement du pralsétinib repose sur l'évaluation des éléments suivants :</p> <p>3.1. la réponse au moyen de l'évaluation radiographique (par TDM ou IRM) toutes les 8 à 12 semaines, ou à la discrétion du médecin, pour évaluer les nouveaux symptômes ou les signes de progression;</p> <p>3.2. la tolérabilité toutes les trois à quatre semaines ou à la discrétion du médecin.</p>	<p>D'après le clinicien expert, l'évaluation radiographique des patients recevant le pralsétinib serait généralement effectuée toutes les 8 à 12 semaines, et plus fréquemment si de nouveaux symptômes ou signes physiques laissent croire à une progression de la maladie. Les évaluations cliniques servant à détecter la présence et la gravité des symptômes et des événements indésirables auraient lieu toutes les trois à quatre semaines au début, puis à des intervalles plus longs selon la tolérance du patient au médicament.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. Le pralsétinib est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CPNPC.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
6. Le pralsétinib n'est pas administré ni remboursé en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale.	Le pralsétinib est administré en monothérapie, et non pas en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale dans l'étude ARROW.	—
6. Le pralsétinib ne devrait pas être prescrit ni remboursé chez les patients ayant présenté une progression de la maladie pendant la prise du selpercatinib.	D'après le clinicien expert, le pralsétinib ne devrait pas être prescrit si le patient a présenté une progression de la maladie pendant la prise du selpercatinib.	Les patients intolérants au selpercatinib pourraient être admissibles au traitement par le pralsétinib.
Prix		
7. Une réduction du prix.	Le rapport cout/efficacité du pralsétinib est très incertain. L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix. À la lumière de l'analyse exploratoire de l'ACMTS, une baisse de prix de 70 % à 99 % est nécessaire pour que le pralsétinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. La réduction du prix dépend de l'utilisation du médicament chez les patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà reçu au moins un traitement, du bénéfice éventuel sur le plan de la survie globale avec le pralsétinib, ainsi que de l'ampleur des couts différentiels des tests de dépistage défrayés par le payeur public.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du pralsétinib.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—
9. La faisabilité organisationnelle est abordée afin que les autorités sanitaires aient les infrastructures en place pour offrir le traitement par le pralsétinib.	L'accès au test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> est nécessaire pour cerner les patients dont les tumeurs en sont porteuses; or, l'accessibilité de ce test n'est pas nécessairement égale dans l'ensemble des provinces et territoires.	Il serait souhaitable pour les provinces et les territoires que le test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> soit offert partout au Canada pour cerner la population de patients admissibles.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = European Cooperative Oncology Group; RET = réarrangement en cours de transfection; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- En raison de l'incertitude des données cliniques tenant à la méthodologie à groupe unique de l'étude, le CEEP délibère sur le pralsétinib en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS](#) (en anglais seulement). Étant donné la rareté et la gravité de la maladie, et l'absence d'option de rechange cliniquement efficace, le Comité conclut que les données probantes disponibles laissent croire que le pralsétinib pourrait réduire la morbidité et la mortalité associées à la maladie.
- Le CEEP reconnaît l'incertitude de la survie globale (SG) étant donné que la SG médiane n'a pas été atteinte dans l'étude ARROW et qu'il n'y a pas de données de comparaison directe sur l'efficacité associées à des résultats importants comme la SG, la survie sans progression (SSP) et la QVLS étant donné la méthodologie à groupe unique de l'étude ARROW.
- Le promoteur a soumis des comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui comparent le pralsétinib au pembrolizumab en monothérapie, au pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et le pémétréxed, et à la chimiothérapie à base de sels de platine en combinaison avec le pémétréxed chez les patients n'ayant jamais été traités, ainsi qu'au docétaxel, au nivolumab et au pémétréxed combiné au carboplatine chez les patients ayant déjà été traités. Les CTI laissent croire à des résultats favorables sur le plan de la SG et la SSP (p. ex. comparativement au pembrolizumab en monothérapie ou au pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et le pémétréxed chez les patients n'ayant jamais été traités, et comparativement au docétaxel chez les patients ayant déjà été traités). Le CEEP note certaines limites des CTI, notamment les différences entre les groupes quant aux antécédents de tabagisme, à l'âge et à la présence de la mutation du gène *RET* dans le groupe de comparaison; la grande réduction des tailles des échantillons réelles après l'ajustement; et les comparaisons naïves. Ultimement, le CEEP reconnaît qu'il n'est pas possible d'émettre de conclusions d'après les comparaisons naïves et que les conclusions tirées d'après l'analyse pondérée à l'aide du score de persuasion sont limitées.

Contexte

Le cancer du poumon est le cancer le plus souvent diagnostiqué au Canada et la principale cause de décès imputable au cancer; plus de 29 600 nouveaux diagnostics et 21 000 décès associés à la maladie étaient attendus en 2021. Les cancers du poumon sont classés en deux types selon l'histologie : le cancer du poumon à petites cellules et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC est l'histologie la plus courante. Les patients peuvent présenter une toux aggravée, des douleurs à la poitrine, une hémoptysie, un malaise, une perte de poids, une dyspnée et un enrouement à l'examen clinique ou au test d'imagerie thoracique. L'estimation de la survie nette à 5 ans ajustée au Canada pour toutes les formes de cancers du poumon est de 22 %, et la survie à 5 ans prévue chez les patients atteints d'un CPNPC est d'environ 25 %, et de 7 % pour ceux ayant une maladie de stade IV. Malheureusement, près de la moitié des cas de CPNPC au Canada sont diagnostiqués au stade IV, et seulement environ 23,1 % des cas sont diagnostiqués au stade I. L'activation anormale du récepteur codé par le gène *RET* par réarrangement ou mutation est un facteur oncogène dans de nombreux cancers, dont le CPNPC. Ces altérations sont couramment

associées aux patients ayant une classification histologique d'adénocarcinome, aux patients plus jeunes (habituellement de ≤ 60 ans) et aux patients non-fumeurs ou aux fumeurs légers.

Le pralsétinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant sélectivement le récepteur RET, est offert en gélules de 100 mg administrées par voie orale. Le pralsétinib a reçu un avis de conformité avec conditions de Santé Canada le 30 juin 2021 dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET* chez l'adulte. La dose recommandée de 400 mg est prise en 4 gélules de 100 mg, une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une étude clinique de phase I et II menée auprès de patients atteints d'un cancer de la thyroïde, d'un CPNPC ou d'autres tumeurs solides;
- un essai clinique randomisé de phase III mené auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique avec fusion du gène *RET* n'ayant jamais reçu de traitement anticancéreux pour la maladie métastatique, qui est en cours, bien qu'aucun résultat ne soit disponible pour l'instant;
- les observations des patients recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET*;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit CPC et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, CPC, a fourni des données sur les expériences, les valeurs et les préférences des patients en ce qui concerne le CPNPC avec fusion du gène *RET* et son traitement. CPC est parvenu à recueillir de l'information de la part des répondants suivants : 4 patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* ayant reçu le pralsétinib et un aidant de 4 pays différents (Canada, États-Unis, Irlande et Norvège). Les données ont été recueillies en mars 2022.

Les répondants (patients et aidants) soulignent que le diagnostic est tardif en raison des symptômes légers et non propres à la maladie comme la douleur au bas du dos, la perte de poids, la toux et l'essoufflement. Ainsi, les patients obtiennent souvent leur diagnostic à un stade avancé ou métastatique qui est associé à un pronostic assez mauvais. Les patients indiquent que l'efficacité à long terme de la chimiothérapie est limitée en raison des effets toxiques. Les patients ressentent des effets secondaires difficiles comme la fatigue, la perte de cheveux et les caillots sanguins, qui ont un effet négatif sur leurs capacités fonctionnelles et leur qualité de vie et qui représentent un fardeau additionnel pour eux.

Les patients ayant reçu le pralsétinib indiquent que le médicament permet de réduire la taille de la tumeur, qu'il a moins d'effets secondaires graves que les autres options thérapeutiques (chimiothérapie, immunothérapie et radiothérapie) et qu'il améliore les capacités fonctionnelles. Pour tous les cinq patients, les avantages du traitement par le pralsétinib leur ont permis de continuer à travailler ou d'accomplir des tâches ménagères et de poursuivre leur vie quotidienne de manière autonome et dans la dignité. L'effet secondaire le plus fréquent est la fatigue, qui survient durant l'amorce et les premières semaines du traitement. Les patients mentionnent également d'autres effets secondaires généraux comme la bouche sèche, l'anémie, la constipation, la perte d'appétit et le prurit ou la peau sèche. Un patient a été hospitalisé à nouveau en raison de problèmes de fonction hépatique et avait une céphalée grave. Les patients affirment que les effets secondaires s'atténuent après la réduction de la dose.

Les résultats importants pour les patients sont l'efficacité du traitement pour maîtriser les symptômes, arrêter ou retarder la progression de la maladie, procurer une rémission à long terme afin d'améliorer la survie, maintenir leur autonomie et leurs capacités fonctionnelles afin de limiter le fardeau des aidants et des membres de la famille, et améliorer leur qualité de vie. Il est également important que les éventuels effets secondaires soient maîtrisables.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Un clinicien expert ayant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge du CPNPC souligne les différences entre les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* et la population plus large atteinte d'un CPNPC, notamment que les premiers sont plus jeunes, moins susceptibles d'avoir des antécédents de tabagisme et plus susceptibles de développer des métastases au cerveau. L'immunothérapie à agent unique a une activité limitée chez cette population; la chimiothérapie, bien qu'elle soit efficace chez les patients porteurs d'une fusion du gène *RET* comme chez la population plus vaste atteinte d'un CPNPC, n'a pas d'activité dans le cerveau. Le pralsétinib, un traitement oral ciblé, représente une option ayant de bons taux de réponse et une activité dans le cerveau. L'expert note également le potentiel de réduction du fardeau hospitalier en raison de l'administration orale du traitement. Cela contraste avec l'administration par voie intraveineuse de l'immunothérapie et de la chimiothérapie, qui sont plus susceptibles de nécessiter des soins en personne ou à l'hôpital pour gérer les événements indésirables (EI). Les évaluations radiographiques seraient généralement effectuées toutes les 8 à 12 semaines et les évaluations cliniques toutes les 3 à 4 semaines. Les patients arrêteraient le traitement en cas d'événements indésirables inacceptables ou de progression de la maladie symptomatique, à l'exception de l'oligoprogression se prêtant à une intervention locale, ou selon leur préférence.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des observations sur l'examen du pralsétinib dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé et inopérable avec fusion du gène *RET* : CPC et le comité consultatif pour les médicaments contre le cancer du poumon de SO-ACO. Les observations concordent généralement avec celles du clinicien expert. Selon le document de SO-ACO, les patients ayant un indice fonctionnel ECOG d'au moins 3 seraient moins aptes à recevoir le traitement par le pralsétinib, alors que le clinicien expert croit que l'accès au pralsétinib devrait être élargi aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3. Le document de CPC souligne des éléments à considérer liés à la pandémie et la possibilité de réduire l'empreinte des patients dans les centres d'oncologie en utilisant un traitement oral comme le pralsétinib.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Sommaire des observations des régimes d'assurance médicaments et des réponses du clinicien expert

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>ARROW est une étude de phase I et II sans comparateur. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement remboursé par les régimes publics au Canada pour le CPNPC avancé qui cible spécifiquement la fusion du gène <i>RET</i>. Les options financées par les régimes publics pour les patients atteints d'un CPNPC métastatique ou inopérable avancé n'ayant jamais été traités incluent le pembrolizumab en monothérapie si le score PD-L1 est égal ou supérieur à 50 %, la combinaison du pembrolizumab, du pémétréxed et d'un sel de platine et la chimiothérapie à base de sels de platine, selon la classification histologique. Un examen du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab et le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est en cours en vue de l'ajouter aux listes de médicaments remboursés des provinces. Chez le patient ayant déjà été traité, les options thérapeutiques remboursées seraient un inhibiteur de point de contrôle immunitaire s'il n'a jamais reçu un inhibiteur du PD-L1 (soit le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atézolizumab selon l'expression du PD-L1) ou la chimiothérapie s'il a déjà reçu un inhibiteur du PD-L1 (docétaxel ou pémétréxed).</p>	<p>Les commentaires des régimes d'assurances médicaments reflètent l'opinion du clinicien expert.</p>
<p>Le CEEP a récemment examiné une demande portant sur le selpercatinib dans le traitement du CPNPC métastatique avec fusion du gène <i>RET</i> et a émis une recommandation provisoire à cet égard. Quelle est l'efficacité comparative du pralsétinib et du selpercatinib?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel il n'y a pas de données probantes favorisant l'un ou l'autre des médicaments. Selon le clinicien expert, dans la pratique, le profil d'effets indésirables des médicaments serait examiné en tenant compte des antécédents médicaux du patient afin de déterminer l'option la plus appropriée. Le clinicien expert note qu'au-delà des effets indésirables, les deux médicaments sont considérés comme équivalents.</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Selon les critères d'admissibilité initiaux de l'essai ARROW, les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. À la suite d'une modification au protocole, l'admissibilité a été limitée aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p> <p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-ils être admissibles au traitement par le pralsétinib?</p>	<p>Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le pralsétinib chez les patients présentant un indice fonctionnel supérieur à 1.</p> <p>Selon le clinicien expert, l'accès au pralsétinib devrait être élargi aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou 3 puisque le pralsétinib est bien toléré et qu'il a de fortes chances d'atténuer le fardeau des symptômes, et donc d'améliorer l'indice fonctionnel ECOG.</p>
<p>Les critères d'admissibilité initiaux de l'étude ARROW limitent la participation aux patients ayant déjà reçu un traitement de référence et aux patients n'ayant jamais été traités et inadmissibles aux traitements de référence disponibles. Après la date limite d'admission pour l'analyse de l'efficacité, le protocole a été modifié afin d'élargir l'admissibilité aux patients n'ayant jamais été traités, qu'ils soient admissibles aux traitements de référence ou non.</p> <p>Le pralsétinib devrait-il être utilisé chez les patients n'ayant jamais été traités ainsi que chez ceux ayant déjà été traités?</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CEEP convient que tous les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène <i>RET</i> devraient être traités par le pralsétinib, qu'ils aient déjà été traités ou non. La seule exception serait celle d'un patient dont la maladie a progressé durant la prise du selpercatinib, auquel cas il ne serait pas approprié de le traiter par le pralsétinib.</p> <p>Selon le clinicien expert, le pralsétinib est plus efficace et moins toxique que la chimiothérapie et l'immunothérapie par les inhibiteurs de point de contrôle. D'après ces mêmes principes, il est plus approprié d'utiliser le pralsétinib en première intention ou après une progression de la maladie survenue durant la prise d'un traitement.</p>
<p>Dans l'étude ARROW, les patients ayant des métastases au SNC non traitées sont admissibles si ces dernières ne sont pas associées à des symptômes neurologiques progressifs. Les patients ayant besoin de corticostéroïdes pour la prise en charge de la maladie au SNC doivent prendre une dose stable depuis au moins deux semaines avant d'amorcer le pralsétinib.</p> <p>Les patients ayant des métastases au SNC stables devraient-ils être admissibles au pralsétinib?</p>	<p>Le CEEP convient que les patients ayant des métastases au SNC stables devraient être admissibles au pralsétinib et reconnaît qu'il y a peu de données issues de l'étude ARROW pour appuyer cette opinion.</p> <p>Le clinicien expert souligne que le pralsétinib est un médicament ayant une activité dans le SNC. Dans les résultats mis à jour de l'étude ARROW, 10 patients sont atteints de métastases au cerveau. Sept des 10 patients ont obtenu des réponses dans le cerveau (70 %), dont 3 sont des réponses complètes. Ainsi, le clinicien expert affirme que le pralsétinib est un médicament idéal pour tout patient ayant des métastases au cerveau.</p>
<p>Les critères de financement du pralsétinib doivent-ils correspondre à ceux du selpercatinib?</p>	<p>Le CEEP reconnaît que bien que le selpercatinib ait reçu une recommandation de remboursement avec conditions, il n'est pas financé par les régimes publics actuellement. Cependant, si le selpercatinib devient une option de traitement remboursée, le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel les critères de financement du pralsétinib devraient concorder avec ceux du selpercatinib.</p> <p>Selon le clinicien expert, le selpercatinib et le pralsétinib sont hautement comparables sur les plans de l'efficacité et de la fréquence des effets toxiques importants. Les deux médicaments ne doivent pas être utilisés chez un même patient (à moins qu'un patient passe de l'un à l'autre en raison d'effets toxiques, mais sans progression de la maladie), mais l'accès aux deux traitements devrait être égal afin de faciliter le choix des patients et des oncologues. Cela permettrait également d'améliorer la capacité à offrir les meilleurs soins.</p> <p>Le CEEP note également les cas soulignés par le clinicien expert où un traitement serait privilégié par rapport à l'autre. Ainsi, au regard</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse
	<p>des différences dans les profils d'effets indésirables, il est important d'avoir l'option d'utiliser l'un ou l'autre des médicaments; par exemple, le selpercatinib est associé à un risque de prolongation de l'intervalle QT, alors que le pralsétinib n'a pas d'effet cliniquement important ou significatif à cet égard. Par conséquent, le pralsétinib serait plus approprié chez un patient atteint d'un CPNPC avec fusion du gène <i>RET</i> ayant un intervalle QT prolongé préexistant ou devant recevoir des médicaments concomitants qui peuvent prolonger l'intervalle QT. À titre de deuxième exemple, le pralsétinib peut causer une pneumonite. Ainsi, le selpercatinib serait plus approprié chez un patient ayant des réserves pulmonaires limitées ou ayant déjà une pneumonite d'une cause différente, comme une radiothérapie thoracique palliative.</p>
Cessation du traitement	
<p>Dans l'étude, il est permis d'administrer le traitement après la progression de la maladie si cela est dans l'intérêt médical du patient d'après le médecin traitant.</p> <p>Quels sont les critères de cessation du pralsétinib?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel le traitement doit être arrêté en cas d'effets toxiques inacceptables; de progression de la maladie symptomatique, à l'exception de l'oligoprogression se prêtant à une intervention locale pour parvenir à une maîtrise de la maladie (c.-à-d. la radiothérapie ou la chirurgie) ou de la progression dans le SNC se prêtant à un traitement ciblant le cerveau comme la radiothérapie; et au choix du patient.</p>
Prescription	
<p>La dose recommandée du pralsétinib est de 400 mg (4 x 100 mg) une fois par jour, à jeun. Les bouteilles contiennent 60, 90 ou 120 gélules.</p> <p>Un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients qui reçoivent le pralsétinib en même temps que des inhibiteurs de CYP3A et de la glycoprotéine P combinés ou que des inhibiteurs ou des inducteurs de CYP3A puissants.</p>	<p>Le CEEP est d'accord avec la dose recommandée et l'ajustement de la dose requis chez les patients recevant le pralsétinib en concomitance avec des inhibiteurs de CYP3A et de la glycoprotéine P combinés ou des inhibiteurs ou des inducteurs de CYP3A puissants, conformément à la monographie approuvée par Santé Canada.</p>
<p>Les critères de prescription du pralsétinib doivent-ils concorder avec ceux du selpercatinib?</p>	<p>À l'instant du clinicien expert, le CEEP convient que les critères de prescription doivent concorder avec ceux du selpercatinib, en plus du critère selon lequel le pralsétinib ne devrait pas être prescrit à un patient dont la maladie a progressé pendant la prise du selpercatinib.</p> <p>L'intolérance au selpercatinib, en l'absence de progression de la maladie, n'empêche pas l'utilisation du pralsétinib.</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients recevant actuellement un traitement à action générale, mais dont la maladie n'a pas encore progressé, devraient-ils passer au pralsétinib?</p>	<p>D'après la réponse du clinicien expert, les patients ne devraient pas passer d'un traitement en cours au pralsétinib à moins d'effets toxiques inacceptables ou que le patient décide qu'il ne veut plus recevoir ce traitement, pourvu que la maladie n'ait pas progressé; cette intention de traitement doit être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie, après quoi il serait approprié de passer au pralsétinib.</p>
Algorithme de financement	
<p>Le pralsétinib pourrait déplacer des médicaments comparateurs et des médicaments remboursés en intention ultérieure.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que le pralsétinib pourrait changer la place dans le traitement des médicaments comparateurs et des médicaments remboursés en intention ultérieure. À l'instar du clinicien expert, le CEEP</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse
	convient qu'il est plus approprié d'utiliser le pralsétinib en première intention ou immédiatement après une progression de la maladie survenant durant la prise d'un traitement.
<p>Le selpercatinib a récemment reçu une recommandation favorable. Quelle serait la séquence du pralsétinib par rapport au selpercatinib?</p> <p>Dans quelles circonstances cliniques le pralsétinib serait-il privilégié par rapport au selpercatinib et vice versa?</p> <p>Le pralsétinib peut-il être utilisé en intention de traiter ultérieure (p. ex. à partir de la troisième intention)?</p> <p>Les patients intolérants au selpercatinib et dont la maladie n'a pas progressé durant le traitement peuvent-ils passer au pralsétinib et vice versa?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel le pralsétinib et le selpercatinib ne devraient pas être administrés l'un après l'autre. Le pralsétinib, s'il est remboursé, serait une option de rechange au selpercatinib si ce dernier est aussi remboursé.</p> <p>Selon le clinicien expert, il n'y a pas de différences importantes sur le plan de l'efficacité entre le selpercatinib et le pralsétinib qui laisseraient croire qu'une option est supérieure à l'autre d'après les résultats attendus.</p> <p>Le CEEP note également les cas où un traitement serait privilégié par rapport à l'autre, comme l'a mentionné le clinicien expert. Le clinicien expert affirme que, en contexte clinique, les profils d'effets indésirables différentiels peuvent être critiques pour le patient dans le choix entre le pralsétinib et le selpercatinib.</p> <p>Le clinicien expert explique que si les patients ont déjà reçu ou reçoivent actuellement un traitement autre qu'un ITK ciblant le gène <i>RET</i> en raison de l'indisponibilité du pralsétinib et du selpercatinib au moment de l'amorce du traitement de première intention, le pralsétinib ou le selpercatinib devrait être utilisé dans la prochaine intention de traitement en cas de progression. Le CEEP note que l'étude admet les patients ayant reçu jusqu'à trois intentions de traitement ultérieures et croit que l'administration d'un traitement ultérieur doit se faire au cas par cas et pour une période limitée, tout en reconnaissant que l'efficacité du traitement dans ce contexte est inconnue.</p> <p>Le CEEP partage également l'avis du clinicien expert selon lequel l'intolérance au selpercatinib n'empêcherait pas l'utilisation du pralsétinib; ces patients pourraient être admissibles au traitement par le pralsétinib en l'absence de progression de la maladie.</p>
Prestation de soins	
<p>Le test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> est nécessaire pour déterminer l'admissibilité des patients.</p> <p>Le pralsétinib présente un risque d'interactions médicament-médicament et médicament-aliment à évaluer, qui pourraient nécessiter une intervention ou une surveillance. Par conséquent, des ressources de pharmacie supplémentaires seraient utilisées pour évaluer les interactions éventuelles.</p>	Le CEEP est d'accord avec les considérations de prestation de soins soulignées par les régimes d'assurance médicaments.
Aspects systémique et économique	
Des ententes de prix confidentielles sont en place pour les traitements comparateurs.	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.
Les régimes d'assurance médicaments publics soulèvent des préoccupations concernant les recommandations émises à partir des données préliminaires issues d'essais cliniques de phase I/II	Le CEEP prend acte des préoccupations soulevées par les régimes d'assurance médicaments publics concernant les données de phase I/II concernant le pralsétinib et serait ravi de pouvoir examiner les données

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse
<p>alors que des essais de confirmation de phase III sont en cours et que les résultats sont attendus 'au cours des prochaines années. Les voici :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les estimations préliminaires de l'effet provenant des essais de phase II ne constituent peut-être pas une évaluation exacte de l'efficacité clinique du médicament à l'examen; • l'évaluation pharmacoéconomique incorpore des données qui comprennent des extrapolations (p. ex., SG, qualité de vie), qui contribuent à une incertitude considérable dans les résultats des analyses. Par conséquent, l'évaluation peut surestimer l'optimisation des ressources du médicament à l'étude. Il serait également avantageux d'effectuer une réévaluation si les données des essais de phase III devaient montrer des résultats différents de ceux issus des données de l'essai de phase I/II; • les régimes d'assurance médicaments publics ont une capacité limitée de contraindre le promoteur à déposer les données de phase III en attente aux fins d'examen par l'ACMTS pour valider les hypothèses utilisées dans le modèle économique. <p>Étant donné ces éléments, il se pourrait que les régimes d'assurance médicaments publics remboursent le pralsétinib à un prix qui n'est pas rentable. Cela entraîne des préoccupations concernant la capacité de rembourser des médicaments comme le pralsétinib tout en veillant à ce que les listes de médicaments anticancéreux soient gérées d'une manière durable.</p>	<p>de phase III par l'intermédiaire d'une réévaluation en bonne et due forme une fois que les résultats de ces essais cliniques seront disponibles.</p>

CEEP = comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = European Cooperative Oncology Group; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RET = réarrangement en cours de transfection; SG = survie globale; SNC = système nerveux central

Données probantes cliniques

Description des études

ARROW (N = 281, population soumise à l'évaluation de l'innocuité à la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020) est une étude de phase I et II menée en mode ouvert et à groupe unique toujours en cours évaluant le pralsétinib chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique ou localement avancé avec fusion du gène *RET*. Le principal objectif de la portion de phase II de l'étude est de déterminer l'efficacité (mesurée par le TRG) et l'innocuité du pralsétinib à 400 mg une fois par jour. La portion de phase II de l'étude et la dose unique quotidienne de 400 mg sont au centre de ce rapport puisque cela correspond à l'indication approuvée par Santé Canada. Le TRG intracrânienne, la DR, la SSP, la SG et la QVLS sont les critères d'évaluation secondaires de l'étude. Il n'y a pas de durée prédéterminée de traitement, et les patients ayant une maladie progressive peuvent

poursuivre le traitement si le chercheur détermine qu'il est dans l'intérêt du patient de le faire. Deux dates de fin de la collecte de données intermédiaires non prévues sont présentées dans ce rapport, la première du 18 novembre 2019 est présentée dans un rapport clinique, et la deuxième du 6 novembre 2020 est résumée dans un rapport de l'Agence européenne des médicaments. La population soumise à l'évaluation de l'efficacité dans les deux analyses est un sous-ensemble de patients ayant été admis au moment de la date de fin de la collecte de données afin d'octroyer une période appropriée pour que les patients atteignent un TRG, soit le 11 juillet 2019 et le 22 mai 2020. L'analyse de l'innocuité est fournie pour tous les patients ayant été admis jusqu'à chacune des dates de fin de la collecte des données. À la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, l'âge médian des patients est de 60 ans, la proportion de femmes (52,4 %) et d'hommes (47,6 %) est semblable, et 51,9 % des patients sont caucasiens et 39,5 % sont asiatiques.

Efficacité

Survie globale et survie sans progression

À la date de fin de la collecte de données du 18 novembre 2019, la durée médiane de suivi de la SG (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est de [REDACTED] et la SG médiane est de [REDACTED]. À cette date, [REDACTED] des patients sont décédés et [REDACTED] sont censurés. La SSP médiane (IC à 95 %) est de [REDACTED] et [REDACTED] des patients sont censurés.

À la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, la durée de suivi de la SG médiane est de 17,1 mois (IC à 95 % de 13,7 à 19,6) et la SG médiane n'est pas atteinte. À cette date, 24,5 % des patients sont décédés et 75,5 % sont censurés. La SSP médiane est de 16,4 mois (IC à 95 % de 11,0 à 24,1) et 56,2 % des patients sont censurés.

Qualité de vie liée à la santé

Le score initial moyen (écart type [ÉT]) à l'état de santé global selon le QLQ-C30 de l'EORTC est de [REDACTED], provenant d'un total de [REDACTED] patients. À 24 semaines, le score moyen (ÉT) à l'état de santé global, provenant de [REDACTED] patients, est de [REDACTED], ce qui correspond à une variation moyenne (ÉT) à partir du début de l'étude de [REDACTED], atteignant ainsi la différence minimale importante (DMI) publiée pour une amélioration modérée. La QVLS est seulement disponible à la date de fin de la collecte de données du 18 novembre 2019.

TRG, TRG intracrânienne et DR

À la date de fin de la collecte de données du 18 novembre 2019, le TRG est de 56,8 % (IC à 95 % de 47,9 % à 65,4 %). Parmi les patients ayant obtenu une réponse (75 sur 132), la DR médiane n'a pas été atteinte (médiane = non estimable [NE]; IC à 95 % de 11,3 % à NE). Chez les 9 patients ayant des lésions intracrâniennes mesurables, le TRG est de 55,6 % (IC à 95 % de 21,2 % à 86,3 %). À la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, le TRG est de 64,4 % (IC à 95 % de 57,9 % à 70,5 %). Parmi les patients ayant obtenu une réponse (150 sur 233), la DR médiane est de 22,3 mois (14,7 % à non atteint). Chez les 10 patients ayant des lésions intracrâniennes mesurables, le TRG est de 70,0% (IC à 95 % de 34,8 % à 93,3%). Les données sur des sous-groupes additionnels de patients ayant déjà reçu un traitement à action générale, un traitement à base de sels de platine, un traitement sans sels de platine, ou n'ayant pas reçu de traitement à action générale, ainsi qu'une analyse de la population ayant une maladie mesurable, montrent des résultats semblables à ceux de l'analyse primaire.

Innocuité

À la date de fin de la collecte de données du 18 novembre 2019, ■ d'un total de 179 patients de l'ensemble de l'analyse de l'innocuité présentent au moins un EI. Les EI les plus courants sont l'augmentation du taux de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) ■, la constipation ■, l'anémie ■ et l'augmentation du taux de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) ■. À la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, 99,3 % d'un total de 281 patients de l'ensemble de l'analyse de l'innocuité présentent au moins un EI. Les EI les plus courants sont l'anémie (45,9 %), l'augmentation du taux de SGOT (44,8 %), la constipation (42,0 %), l'hypertension (34,2 %) et l'augmentation du taux de SGPT (32,7 %).

À la date de fin de la collecte de données du 18 novembre 2019, la pneumonite est déclarée à titre d'EI de grade 3 à 5 chez ■ des patients, d'évènement indésirable grave (EIG) chez ■ des patients, et entraîne une réduction de la dose chez ■ des patients, une interruption du traitement chez ■ des patients et un arrêt du traitement chez ■ des patients. Il n'y a pas de décès attribuable à la pneumonite à cette date. À la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, la pneumonite est déclarée à titre d'EI de grade 3 à 5 chez 2,1 % des patients, d'EIG chez 4,6 % des patients, et entraîne une réduction de la dose chez 6,4 % des patients, une interruption de la dose chez 9,6 % des patients et un arrêt du traitement chez 2,5 % des patients. Il n'y a pas de décès attribuable à la pneumonite à cette date non plus.

Évaluation critique

La limite la plus importante de l'étude ARROW provient de la méthodologie à groupe unique. Cette méthodologie augmente le risque de biais dans l'estimation des effets du traitement en raison du risque de confusion associé aux facteurs pronostiques et aux modificateurs de l'effet du traitement non identifiés qui pourraient influencer sur l'activité du médicament à l'étude. Bien que la fusion du gène *RET* chez les patients est considérée comme rare, représentant de 1 % à 2 % de tous les patients atteints d'un CPNPC, un essai randomisé de phase III est en cours pour étudier le pralsétinib chez cette population.

Les résultats pour le critère d'évaluation principal du TRG rejettent l'hypothèse nulle pour la réponse et le clinicien expert mentionne que les taux de réponse et la durée des réponses sont impressionnants. Il n'y a pas d'analyses intermédiaires prédéterminées planifiées dans le plan d'analyse statistique pour l'étude ARROW, ce qui augmente le risque de biais et d'erreur de type I avec les analyses successives à des dates de fin de collecte de données ad hoc.

Les patients du groupe n'ayant jamais été traité devaient initialement être jugés inadmissibles à la chimiothérapie de référence, critère qui a été plus tard modifié afin d'admettre tous les patients n'ayant jamais été traités. On mentionne que cette modification pourrait avoir faussé les résultats au désavantage du pralsétinib si les patients admis avant cette modification avaient un moins bon pronostic que le patient moyen ayant été traité en première intention. Des déviations importantes du protocole augmentent davantage l'incertitude étant donné qu'à la date de fin de la collecte de données du 6 novembre 2020, 16 patients n'avaient pas de maladie mesurable au départ et qu'un patient avait des résultats non concluants en ce qui concerne la présence d'une fusion du gène *RET*. Les patients n'ayant pas de maladie mesurable seraient peu susceptibles d'obtenir une réponse, ce qui fausse les résultats au désavantage du pralsétinib pour ce qui est du TRG; cependant, cela n'influe pas sur la SG et la SSP. On fournit des analyses par sous-groupes du groupe admis après la révision des critères

d'admissibilité ainsi que du groupe ayant une maladie mesurable seulement, et les résultats sont semblables à ceux de l'analyse primaire.

Une incertitude demeure quant aux effets à long terme du pralsétinib sur les critères d'évaluation secondaires comme la SSP, la SG et la QVLS étant donné l'absence de comparateur et le caractère incomplet des données sur la survie puisque la SG médiane n'a pas été atteinte. Les résultats en matière de QVLS, qui sont importants pour les patients, semblent être positifs, la DMI ayant été atteinte pour une amélioration modérée. Cependant, le nombre de patients dans l'analyse est faible en raison de cette mesure ajoutée au protocole par l'entremise d'une modification après le début de l'étude, et le nombre de patients diminue encore au fil du temps. Il y a un risque de biais de sélection au fil du temps étant donné que les survivants à long terme dans les essais sont généralement des patients en meilleure santé. En l'absence d'un groupe comparateur et étant donné le devis ouvert qui introduit un biais de déclaration, on ne connaît pas l'incidence du pralsétinib sur les résultats rapportés par les patients par rapport à d'autres traitements.

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de patients de l'étude ARROW sont représentatives de la population de patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* vivant au Canada.

Comparaisons indirectes

Description des études

En l'absence de données probantes comparatives directes issues d'essais cliniques, l'objectif de chaque analyse est de comparer l'efficacité (SG et SSP) du pralsétinib chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique ou localement avancé avec fusion du gène *RET* à celle de comparateurs pertinents chez les patients atteints d'un CPNPC sans fusion du gène *RET* (gène de type sauvage). Les études ciblées pour les comparateurs pertinents sont KEYNOTE042 (pembrolizumab en monothérapie), KEYNOTE189 (pembrolizumab combiné à la chimiothérapie à base de sels de platine et au pémétréxed), IMpower132 (chimiothérapie à base de sels de platine combiné au pémétréxed), OAK (docétaxel en deuxième intention), CheckMate057 (nivolumab en deuxième intention) et GOIRC 02-2006 groupée avec NVALT7 (carboplatine combiné au pémétréxed). Les études IMpower132 et OAK ont été choisies en raison de la disponibilité des données sur les patients individuels, qui permet d'appliquer une méthode de pondération à l'aide du score de propension afin de tenir compte des différences dans les populations des études pour les comparaisons avec la chimiothérapie à base de sels de platine combinée au pémétréxed en première intention et avec le docétaxel en deuxième intention. Toutes les autres comparaisons sont des analyses non ajustées naïves qui ne tiennent pas compte des différences dans les caractéristiques des patients.

Efficacité

Analyse pondérée à l'aide du score de propension

Le rapport des risques instantanés (RRI) de la SG ajustée (IC à 95 %) pour la comparaison du pralsétinib à la chimiothérapie à base de sels de platine combinée au pémétréxed est de [REDACTED]. Le RRI de la SG ajustée (IC à 95 %) pour la comparaison du pralsétinib au docétaxel est de [REDACTED]. Le RRI de la SSP ajustée (IC à 95 %) pour la comparaison du pralsétinib à la chimiothérapie à base de sels de platine combinée au pémétréxed est de [REDACTED]. Le RRI de la SSP ajustée (IC à 95 %) pour la comparaison du pralsétinib au docétaxel est de [REDACTED].

Comparaisons naïves

Les RRI pour la SG et la SSP pour les comparaisons naïves du pralsétinib au pembrolizumab en monothérapie en première intention, au pembrolizumab combiné au pémétréxed et aux sels de platine en première intention, au nivolumab en deuxième intention et au pémétréxed combiné au carboplatine en deuxième intention sont tous à l'avantage du pralsétinib.

Évaluation critique

Une limite importante de la CTI soumise par le promoteur provient de la méthodologie à groupe unique de l'étude ARROW, qui exclut tout réseau connecté d'études, de sorte qu'on doit se fier uniquement à des comparaisons sans comparateur commun. Pour deux comparaisons, soit avec la chimiothérapie à base de sels de platine combinée au pémétréxed en première intention et avec le docétaxel en deuxième intention, le promoteur a accès aux données sur les patients individuels et est en mesure d'utiliser une méthode de pondération à l'aide du score de propension pour tenter de tenir compte des différences entre les études dans les caractéristiques des patients. La méthodologie pour choisir les facteurs pronostiques à ajuster dépend de la disponibilité des données pour remplacer une recherche rigoureuse de la documentation. Dans l'analyse, on suppose que la présence d'une fusion du gène *RET* n'est pas un facteur prédictif et n'est pas incluse dans le modèle. Bien que cette supposition soit nécessaire étant donné l'absence de données probantes disponibles chez les patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET*, ces patients sont en général plus jeunes, moins susceptibles de fumer et ont principalement des tumeurs de type non épidermoïde. Ils sont également plus susceptibles de répondre à un traitement ciblant le gène *RET* et moins susceptibles de répondre à l'immunothérapie. Le promoteur fournit des données probantes de Hess et ses collègues (2021) qui laissent croire qu'avant l'introduction des inhibiteurs de RET, il n'y avait pas de lien entre la présence d'une mutation du gène *RET* et les résultats dans un modèle ajusté. Cependant, le clinicien expert croit que la présence d'une fusion du gène *RET* est un facteur prédictif positif de l'efficacité du traitement ciblé contre RET et un facteur prédictif négatif de l'effet de l'immunothérapie. Un ajustement est effectué pour tenir compte des facteurs pronostiques autres que la présence d'une fusion du gène *RET*; cependant, les différences dans les caractéristiques des patients n'ont pas toutes pu être prises en compte. En ce qui concerne les comparaisons naïves, aucun ajustement n'a été fait. Par conséquent, on s'attend à ce que les patients, porteurs ou non d'une fusion du gène *RET*, répondent différemment au pralsétinib, et on ne sait pas dans quelle mesure les populations de patients dans les études sur les comparateurs sont semblables à celles admises dans l'étude ARROW, malgré les ajustements effectués dans l'analyse pondérée à l'aide du score de propension. Une fois ajustée, la taille des populations des études est fortement réduite (██████ dans le cas de l'étude OAK), probablement en raison du déséquilibre dans les covariables de départ.

Puisque les données sur les patients individuels sont disponibles pour deux comparaisons seulement dans la CTI soumise par le promoteur, les comparaisons restantes sont des comparaisons naïves non ajustées (c.-à-d. qu'il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des différences entre les études dans les caractéristiques des populations). Cela introduit une incertitude majeure dans les résultats puisque les facteurs pronostiques importants, ayant des répercussions sur les effets du traitement selon le promoteur, demeurent hétérogènes pour les comparaisons naïves. À la lumière de ces limites, il n'est pas possible d'émettre de conclusions d'après les comparaisons naïves, et les conclusions tirées d'après l'analyse pondérée à l'aide du score de propension sont incertaines.

Tout en gardant cela à l'esprit, il convient de noter que l'orientation de tous les résultats concorde avec les attentes du clinicien expert, à savoir que le pralsétinib est probablement une meilleure option pour les patients que les comparateurs inclus dans l'analyse de la CTI.

Une autre CTI a été relevée dans la documentation. Une CTI publiée par Popat et ses collègues (2022) compare les patients recevant le pralsétinib en première intention dans l'étude ARROW à des groupes témoins artificiels issus de trois populations tirées de données du monde réel. La première population tirée de données du monde réel est formée de patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène *RET* ayant reçu le meilleur traitement de rechange (le plus souvent le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie). Les deux autres populations sont formées de patients atteints d'un CPNPC sans fusion du gène *RET* (gène de type sauvage) ayant reçu respectivement le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie. L'analyse utilise la méthodologie de pondération par probabilité inverse lorsque possible pour tenir compte des différences dans les facteurs pronostiques. D'après les résultats, les patients recevant le pralsétinib tirent un bénéfice statistiquement significatif sur les plans de la SG et de la SSP comparativement aux comparateurs choisis, ce qui concorde avec les attentes du clinicien expert consulté; cependant, les mêmes limites que celles de la CTI soumise par le promoteur sont présentes. L'analyse est une CTI sans comparateur commun qui dépend d'un nombre limité de facteurs pronostiques et porte sur un échantillon de petite taille réelle comparativement aux tailles des échantillons originaux des populations.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

AcceleRET-Lung : l'équipe d'examen de l'ACMTS a relevé une étude phase III randomisée et à mode ouvert toujours en cours (AcceleRET-Lung) qui compare le pralsétinib à une chimiothérapie à base de sels de platine au choix du médecin d'après les traitements de référence de première intention du CPNPC métastatique avec fusion du gène *RET*. Elle est menée auprès de patients n'ayant pas déjà reçu de traitement anticancéreux à action générale pour la maladie métastatique. On ne dispose actuellement d'aucun résultat, car cet essai est en cours de recrutement actif de patients. La date de dernière collecte des données pour le critère d'évaluation principal de l'essai (la date à laquelle le dernier participant à un essai clinique est examiné ou reçoit une intervention pour recueillir les dernières données sur les critères d'évaluation principaux) est prévue pour le 30 septembre 2023 et la date de dernière collecte des données de l'essai (date à laquelle le dernier participant à un essai clinique est examiné ou reçoit une intervention ou un traitement pour recueillir les dernières données sur les critères d'évaluation principaux, les critères d'évaluation secondaires et les EI) est prévue pour le 31 décembre 2024.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients adultes atteints d'un CPNPC métastatique avec fusion du gène <i>RET</i> n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de RET, évalués dans les sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • patients n'ayant jamais reçu de traitement; • patients ayant déjà reçu un traitement.
Traitement	Pralsétinib
Prix indiqué	Pralsétinib, 100 mg : 102,06 \$ la gélule
Cout du traitement	12 426 \$ par cycle de 30 jours
Comparateurs	Patients n'ayant jamais reçu de traitement : pembrolizumab + pémétréxed + carboplatine ou cisplatine (trithérapie), pembrolizumab seul, chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) + pémétréxed. Patients ayant déjà reçu un traitement : docétaxel, nivolumab, chimiothérapie à base de sels de platine + pémétréxed (cisplatine).
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	20 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • ARROW, une étude de phase I et II non randomisée à groupe unique menée auprès de patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène <i>RET</i> n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de RET • Une revue systématique de la littérature sur les essais cliniques portant sur les traitements comparateurs, non limités aux patients atteints d'un CPNPC avec fusion du gène <i>RET</i> (c.-à-d. qui comprennent également des patients atteints d'un CPNPC sans cette fusion), utilisée pour orienter la comparaison de traitements indirecte afin de dériver les effets thérapeutiques relatifs
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets thérapeutiques relatifs du pralsétinib sur la SG, la SSP et le délai avant l'arrêt du traitement comparativement à ceux des comparateurs pertinents sont principalement fondés sur une comparaison de traitements indirecte sans comparateur commun et, dans certains cas, naïve, qui est ajustée pour tenir compte de peu de facteurs pronostiques, voire aucun. Les données sur les comparateurs ne sont pas propres au CPNPC avec fusion du gène <i>RET</i>. L'effet relatif du pralsétinib sur les résultats d'intérêt est hautement incertain. • Le modèle du promoteur est fondé sur l'hypothèse selon laquelle la survie à long terme dépend de la progression et le pralsétinib continuerait d'être associé à une réduction relative de la mortalité bien après l'arrêt du traitement, malgré l'absence de données probantes appuyant un bénéfice sur le plan de la survie après la progression. De plus, les données sur la SG avec le pralsétinib sont incomplètes, et comme il n'y a pas de données probantes comparatives, il est très difficile de déterminer si le pralsétinib est associé à un bénéfice quelconque sur le plan de la survie globale. • Le choix des fonctions de survie paramétriques du promoteur pour extrapoler la SSP avec le pralsétinib est improbable, car il surestime le délai avant la progression. • Les règles d'établissement de la dose et d'arrêt du traitement associées à de nombreux comparateurs ne concordent pas avec la pratique clinique, ce qui mène à une surestimation des couts des comparateurs. • Les données du promoteur relativement à l'utilisation d'un traitement subséquent n'ont pas de validité

Aspect	Description
	apparente (notamment la durée des traitements subséquents, les options de traitements offertes et la répartition des traitements) à la fois chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement et chez les patients ayant déjà été traités.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné l'absence de données comparatives et l'approche de modélisation inappropriée, les résultats de l'ACMTS sont présentés dans le cadre d'une analyse exploratoire avec et sans l'ajout des coûts du dépistage de la mutation. La réanalyse ne permet pas d'aborder toutes les limites de l'estimation de l'efficacité clinique comparative du promoteur, et pourrait donc fausser les résultats à l'avantage du pralsétinib. • Pour orienter la réanalyse exploratoire, l'ACMTS révisé le modèle du promoteur et suppose une survie globale égale pour chaque comparateur dans chaque sous-groupe; choisit des distributions différentes pour extrapoler la SSP, modifie les coûts des comparateurs pour refléter les règles d'établissement de la dose et d'arrêt du traitement utilisées dans les monographies et la pratique clinique; et modifie l'utilisation de traitements subséquents pour refléter la pratique clinique. • RCED du pralsétinib chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • 3 063 599 \$ l'AVAQ (4 108 183 \$ l'AVAQ, dépistage compris) par rapport à la trithérapie; • 1 626 594 \$ l'AVAQ (1 842 863 \$ l'AVAQ, dépistage compris) par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine + pémétréxed; • 1 481 688 \$ l'AVAQ (1 709 056 \$ l'AVAQ, dépistage compris) par rapport au pembrolizumab; • une réduction du prix de 81 % (92 % en incluant tous les coûts du dépistage) est nécessaire pour que le traitement soit considéré comme rentable chez les patients n'ayant jamais été traités à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. • RCED du pralsétinib chez les patients ayant déjà reçu un traitement : <ul style="list-style-type: none"> • 1 567 170 \$ l'AVAQ (1 726 230 \$ l'AVAQ, dépistage compris) par rapport au docétaxel; • 1 487 336 \$ l'AVAQ (1 679 844 \$ l'AVAQ, dépistage compris) par rapport au nivolumab; • une réduction du prix d'au moins 96 % (au moins 99 % en incluant tous les coûts du dépistage) pour que le traitement soit considéré comme rentable chez les patients ayant déjà été traités à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. • Les analyses de cas examinant les bénéfiques optimistes du promoteur sur le plan de la SG avec le pralsétinib laissent croire que des réductions de prix supérieures à 60 % pour les patients n'ayant jamais été traités et à 75 % pour les patients ayant déjà été traités sont nécessaires pour que le pralsétinib soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ en excluant les coûts du dépistage.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RET = réarrangement en cours de transfection; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

L'ACMTS a cerné plusieurs limites importantes dans l'analyse du promoteur. Le promoteur sous-estime la pénétration du marché prévue pour le pralsétinib et la proportion de patients qui seraient admissibles au traitement en deuxième intention; l'hypothèse selon laquelle les essais cliniques possèdent une part de marché est inadéquate; le promoteur ne sélectionne pas précisément la population de patients porteurs d'une fusion du gène *RET* dans la dérivation de sa population cible dans le scénario de référence; et la durée de traitement utilisée pour orienter les coûts d'acquisition du médicament est incertaine. Le promoteur suppose également que la majorité des autorités sanitaires incluront le test de dépistage de la fusion du gène *RET* dans les examens actuels et qu'il n'y aurait aucun coût associé à ce dépistage, ce qui est incertain. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire

attendu du remboursement du pralsétinib dans le traitement du CPNPC métastatique avec fusion du gène *RET* est de 8 114 211 \$ la première année, de 7 589 974 \$ la deuxième année et de 6 515 821 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal total de 22 220 006 \$. Dans le traitement de première intention, l'impact budgétaire triennal total est de 12 108 611 \$; en deuxième intention, il est de 10 039 395 \$. Cette estimation est très différente de celle du promoteur. Selon l'ACMTS, l'impact budgétaire dépend de la durée du traitement et de l'inclusion des coûts du dépistage. L'incertitude entourant la durée du traitement n'a pas pu être abordée dans la réanalyse.

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 : Le 10 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.