

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lorlatinib (Lorbrena)

Indication : En monothérapie dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (incurable) ou métastatique *ALK* positif chez l'adulte.

Promoteur : Pfizer Canada

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 du 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 Lorbrena?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lorbrena dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ALK* positif chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Lorbrena ne doit être remboursé que chez les patients adultes atteints d'un CPNPC *ALK* positif dont le cancer s'est propagé aux nœuds lymphatiques (maladie localement avancée) ou à d'autres parties du corps (maladie métastatique) au moment du diagnostic, et n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de CPNPC avancé ou métastatique.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Lorbrena est remboursé en monothérapie seulement. Le médicament doit être prescrit par un oncologue possédant une expérience du traitement du CPNPC *ALK* positif; cependant, il peut ensuite être administré par l'équipe de soins du patient, dans une clinique de consultation externe. Le cout de Lorbrena ne doit pas dépasser celui du traitement par l'alectinib ou le brigatinib dans ce contexte.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Lorbrena retarde la progression de la maladie comparativement au crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique *ALK* positif. Les données probantes portent à croire que Lorbrena est efficace dans le traitement et la prévention des métastases cérébrales chez ces mêmes patients.
- Lorbrena répond aux besoins des patients d'obtenir une meilleure maîtrise de la maladie car il retarde la progression de la maladie et s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Lorbrena ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité détermine qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un surcout de Lorbrena par rapport à l'alectinib et au brigatinib.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Lorbrena devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 8 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire présente cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le CPNPC métastatique *ALK* positif?

Le CPNPC *ALK* positif est un sous-type de cancer du poumon causé par une mutation dans le gène *ALK* (qui code pour la kinase du lymphome anaplasique). Il représente environ 5 % des cas de CPNPC. Les patients porteurs d'une mutation du gène *ALK* ont tendance à avoir une espérance de vie limitée et à présenter des risques importants d'apparition de métastases cérébrales.

Besoins non comblés en contexte de CPNPC métastatique *ALK* positif

Il est nécessaire de disposer de traitements moins toxiques qui améliorent la survie des patients et qui prennent mieux en charge les métastases cérébrales.

Combien coute Lorbrena?

Selon le promoteur, Lorbrena devrait couter approximativement 8 982 \$ par cycle de traitement de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du lorlatinib en monothérapie dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique *ALK* positif chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai de supériorité de phase III mené en mode ouvert (CROWN, N = 296), l'emploi du lorlatinib en traitement de première intention entraîne une amélioration d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) par rapport au crizotinib chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique *ALK* positif. Au moment de l'analyse intermédiaire, la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe du lorlatinib, et elle était de 9,3 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 7,6 à 11,1) dans le groupe du crizotinib (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,28; IC à 95 % de 0,19 à 0,41; $p < 0,0001$), une différence entre les groupes qui dépassait le seuil de signification statistique préétabli entraînant la fin de l'essai. Le bénéfice en matière de SSP a été similaire dans tous les sous-groupes de patients, qu'ils aient eu ou non des métastases cérébrales au départ. Les résultats en matière de survie globale (SG) n'ont pas fait ressortir de différence entre les groupes de traitement (RRI de 0,72; IC à 95 % de 0,41 à 1,25), mais ces données étaient fragmentaires. Plusieurs critères d'efficacité intracrânienne (taux de réponse objective [TRO] intracrânienne, durée de la réponse [DR] intracrânienne et temps écoulé avant la progression [TAP] intracrânienne, notamment) ont fait l'objet d'une évaluation; les résultats obtenus montrent systématiquement un bénéfice du traitement par le lorlatinib, même si le caractère exploratoire de ces évaluations en limite l'interprétation. Les multiples mesures de l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comme critère exploratoire secondaire prédéfini ne laissent entrevoir aucune différence entre le lorlatinib et le crizotinib. L'incidence d'événements indésirables (EI) de la plupart des catégories était plus élevée chez les patients recevant le lorlatinib que chez ceux recevant le crizotinib; cependant, le taux de modifications de la dose, d'interruption de l'administration ou d'abandon du traitement n'a pas été plus important dans ce groupe. Par conséquent, le CEEP considère que le profil d'innocuité du lorlatinib est maîtrisable. L'efficacité du lorlatinib par comparaison avec les traitements de première intention pertinents utilisés au Canada (c'est-à-dire l'alectinib et le brigatinib), dont on sait qu'ils ont une meilleure pénétration au sein du système nerveux central (SNC), est incertaine étant donné le manque de comparaisons directes. Quatre comparaisons de traitements indirectes (CTI), dont une soumise par le promoteur, ont été effectuées entre le lorlatinib et ces agents, mais il n'a pas été possible de formuler des conclusions définitives sur l'efficacité comparative pour ce qui est de la SSP, de la SG et la QVLS à cause de limites dans les analyses.

À partir de l'ensemble des données probantes existantes, le CEEP conclut que le lorlatinib répond à certains des besoins énoncés par les patients, notamment celui de retarder la progression de la maladie, et que ce traitement pourrait aussi entraîner de meilleurs résultats en matière d'efficacité sur le SNC. De plus, on n'a constaté aucune régression en matière de qualité de vie et les effets secondaires du traitement sont maîtrisables. Comme le lorlatinib répond aux besoins énumérés et qu'il s'agit d'un traitement par voie orale, le Comité estime

que ce traitement pourrait réduire le fardeau pesant sur les épaules des aidants, ce qui est également un élément important pour les patients.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le lorlatinib, et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 147 368 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au brigatinib. Ainsi, le lorlatinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ALK positif. Pour qu'il soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix de 42 %. En raison des limites des données et des contraintes structurelles du modèle soumis, plusieurs limites n'ont pas pu être traitées; ces résultats sont donc associés à un certain degré d'incertitude.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le traitement par le lorlatinib n'est amorcé que chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de CPNPC dont le statut ALK positif est confirmé et qui remplissent tous les critères suivants :</p> <p>1.1. CPNPC localement avancé (de stade IIIB pour lequel il n'existe aucun traitement multimodal) ou métastatique (de stade IV) (selon la 7^e édition du système de stadification de l'AJCC);</p> <p>1.2. aucun traitement à action générale antérieur en contexte de CPNPC localement avancé ou métastatique.</p>	<p>Selon les résultats de l'essai CROWN, un traitement de première intention par le lorlatinib est plus efficace que le crizotinib pour ce qui est de retarder la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique ALK positif, avec ou sans métastases cérébrales asymptomatiques.</p>
<p>2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.</p>	<p>L'essai CROWN a recruté des patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≤ 2. Étant donné le lien possible reconnu entre l'indice fonctionnel et la maladie sous-jacente ou les symptômes de la tumeur, on s'attend à une amélioration de l'indice fonctionnel après le début du traitement chez certains patients. Par conséquent, on peut envisager d'administrer le lorlatinib aux patients ayant un indice ECOG > 2, mais il est préférable de s'en remettre au jugement du clinicien traitant.</p>
<p>3. Le lorlatinib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints des affections ou des troubles comorbides suivants :</p> <p>3.1. troubles psychiatriques ou médicaux sévères aigus ou chroniques.</p>	<p>Lors de l'essai CROWN, les patients qui présentaient des troubles psychiatriques ou médicaux sévères aigus ou chroniques (notamment des idées ou des comportements suicidaires récents) étaient exclus. À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant le bénéfice d'un traitement par le lorlatinib chez ces patients.</p>

Condition de remboursement	Justification
Renouveau	
4. Le renouvellement du lorlatinib doit se fonder sur des évaluations radiographiques effectuées tous les 2 à 6 mois et sur des évaluations cliniques effectuées tous les 2 à 3 mois.	<p>Lors de l'essai CROWN, la réponse tumorale est évaluée par imagerie toutes les 8 semaines (± 1) selon les critères RECIST (version 1.1); la réponse intracrânienne est quant à elle évaluée selon les critères RECIST modifiés (version 1.1). Les évaluations cliniques sont effectuées lors de chaque cycle de traitement (28 jours).</p> <p>En pratique clinique, les examens d'imagerie de la réponse tumorale et les évaluations cliniques sont réalisés moins fréquemment que ce qui a été effectué lors de l'essai CROWN. D'après les cliniciens experts, des examens d'imagerie de la réponse tumorale devraient être effectués tous les 2 à 6 mois, avec une fréquence plus importante en début de traitement, et des évaluations cliniques devraient être effectuées tous les 2 à 3 mois.</p>
Arrêt	
5. Le traitement par le lorlatinib doit être interrompu dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> 5.1. progression de la maladie confirmée selon les critères RECIST (version 1.1) ou progression clinique; 5.2. effets toxiques ne pouvant pas être pris en charge par une réduction de la dose. 	<p>Lors de l'essai CROWN, le traitement par le lorlatinib était interrompu lors de la confirmation d'une progression de la maladie ou de l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité. Cependant, un patient pouvait recevoir le traitement même en cas de progression de la maladie si, selon l'évaluation du chercheur, il en retirait un bénéfice clinique d'après l'évaluation globale du bénéfice ou du risque prenant en compte son indice fonctionnel, ses symptômes cliniques, les événements indésirables et les résultats d'analyse de laboratoire. Chez les patients ayant poursuivi le traitement par le lorlatinib malgré une progression de la maladie, des évaluations de la tumeur étaient effectuées toutes les 8 semaines (± 1).</p>
Prescription	
6. Le lorlatinib doit être prescrit à l'origine par un oncologue expérimenté dans le traitement du CPNPC ALK positif, mais il peut par la suite être administré en clinique par l'équipe de soins du patient.	<p>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.</p>
Prix	
7. Le coût du lorlatinib devrait faire l'objet de négociations afin qu'il ne dépasse pas celui de l'alectinib ou du brigatinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ALK positif pour les régimes d'assurance médicaments.	<p>Les données probantes cliniques sont insuffisantes pour justifier un surcoût du lorlatinib par rapport à l'alectinib et au brigatinib.</p>
Faisabilité de l'adoption	
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du lorlatinib.	<p>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.</p>

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1.2	<p>Les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique <i>ALK</i> positif ayant reçu antérieurement un traitement à action générale, y compris d'autres ITK ou une chimiothérapie, étaient exclus de l'essai CROWN.</p> <p>Le CEEP convient qu'il serait raisonnable d'envisager d'offrir le lorlatinib aux patients n'ayant pas toléré un ITK en traitement de première intention (alectinib ou brigatinib) et ne présentant pas de progression confirmée de la maladie. On sait que les ITK ont des profils toxicologiques différents et que les patients pourraient avoir moins d'effets secondaires avec une autre option.</p> <p>Le Comité estime que si une chimiothérapie a été commencée en traitement de première intention chez un patient avant que le statut mutationnel du gène <i>ALK</i> ne soit confirmé, alors il serait raisonnable de passer au lorlatinib une fois la présence d'une mutation d'<i>ALK</i> confirmée.</p>
5.1	<p>En pratique clinique, certains patients présentant une progression oligométastatique de la maladie peuvent poursuivre le traitement de première intention par un ITK après la fin du traitement d'une progression localisée. Le Comité estime que cette approche thérapeutique pourrait raisonnablement être également envisagée chez les patients traités par le lorlatinib.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules;
ITK = inhibiteur de tyrosine kinase

Points de discussion

- Les normes de soins actuelles dans le traitement de première intention du CPNPC avancé ou métastatique *ALK* positif comprennent l'alectinib et le brigatinib, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. Bien qu'il n'y ait pas de besoin non comblé en matière de traitements de première intention, le lorlatinib offrirait un choix thérapeutique complémentaire aux patients présentant une intolérance aux autres ITK ou des effets toxiques, puisque chaque ITK comporte son propre profil d'effets indésirables. De plus, étant donné le risque important d'apparition de métastases cérébrales chez les patients atteints d'un CPNPC *ALK* positif, le lorlatinib, qui est un ITK de troisième génération conçu pour mieux traverser la barrière hématoencéphalique, pourrait offrir une meilleure maîtrise de la maladie dans le système nerveux central (SNC) et réduire le besoin de radiothérapie cérébrale. Le CEEP reconnaît la valeur des traitements plus efficaces chez les patients présentant des métastases cérébrales, qui sont associées à une morbidité significative et à un plus grand risque de mortalité dans ce type de cancer du poumon qui touche habituellement les jeunes adultes.
- Selon l'essai CROWN, le lorlatinib comporte un bénéfice d'importance clinique supérieur à celui du crizotinib en matière de SSP. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, qui estiment que selon l'évaluation du critère exploratoire secondaire prédéfini en matière de résultats intracrâniens, l'amplitude et la constance des résultats de tous les critères intracrâniens évalués lors de l'essai étaient d'importance

clinique. Les données de SG issues de l'essai étaient fragmentaires, mais il sera difficile d'interpréter les données de survie à long terme en raison de la confusion liée à l'emploi de divers traitements subséquents dans les groupes de traitement.

- Aucune comparaison directe du lorlatinib n'a été effectuée avec les traitements de comparaison les plus pertinents (l'alectinib et le brigatinib), qui constituent la norme de soins au Canada; il s'agit là de l'une des limites des données probantes. Les données probantes indirectes issues de quatre CTI (une soumise par le promoteur et trois issues d'une recherche documentaire) portent à croire qu'on obtiendrait une meilleure SSP et une meilleure efficacité intracrânienne avec le lorlatinib qu'avec le brigatinib sans qu'il n'y ait de différences en matière de toxicité; de plus, il n'y aurait potentiellement pas de différences en matière de SSP et d'efficacité intracrânienne entre le lorlatinib et l'alectinib, mais les effets toxiques seraient plus importants avec le lorlatinib. Cela dit, on ne peut tirer de conclusions définitives à partir de ces résultats en raison des limites des analyses, dues à l'hétérogénéité sur les plans méthodologique (plans des essais ou doses d'alectinib différentes, notamment) et clinique (traitements antérieurs ou proportion de patients présentant des métastases cérébrales, notamment) des essais pris en compte. Aucune des CTI ne comprenait une évaluation de la QVLS.
- Les données sur la QVLS portent à croire qu'il n'existe pas de différences entre les groupes de traitement par le lorlatinib et le crizotinib; toutefois, ces résultats se fondent sur les analyses du critère exploratoire secondaire prédéfini, et les échelles d'évaluation utilisées au moment de l'essai pourraient ne pas avoir saisi entièrement l'effet d'une maladie *ALK* positive et du traitement sur la cognition du patient. Cependant, étant donné la cohérence des résultats obtenus pour la QVLS entre les différentes échelles de mesure utilisées, le CEEP convient que le lorlatinib n'a pas eu d'effets négatifs sur la qualité de vie des patients. De plus, les observations transmises par les groupes de défense des intérêts des patients appuient cette conclusion d'après l'expérience des patients avec le lorlatinib : ces derniers ont en effet indiqué que le traitement avait amélioré leur qualité de vie et leurs capacités fonctionnelles, et qu'il leur avait permis d'avoir une vie active et davantage d'indépendance.
- Par comparaison avec le crizotinib, les EI de la plupart des catégories étaient plus fréquents chez les patients recevant le lorlatinib; cependant, le CEEP remarque que cette plus grande toxicité n'a pas entraîné davantage de modifications de la dose ni d'interruptions ou d'abandons du traitement. Les observations des patients et des cliniciens transmises à l'ACMTS appuient le fait que les effets secondaires du lorlatinib sont maîtrisables.
- Le CEEP se penche sur les résultats de l'essai CROWN en matière d'effets sur la cognition et l'humeur, qui sont propres au lorlatinib. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, ces effets peuvent être pris en charge efficacement en pratique clinique grâce à un enseignement aux patients et à leur famille et à une réduction de la dose. Les cliniciens reconnaissent toutefois que les patients plus âgés déjà atteints d'un déficit cognitif pourraient ne pas être de bons candidats pour le lorlatinib.
- Les patients et les cliniciens ont exprimé fortement le souhait d'avoir accès au lorlatinib pour les traitements subséquents du CPNPC avancé ou métastatique *ALK* positif. En effet, aucun ITK n'est actuellement remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments au-delà du cadre de la première intention. En 2019, le CEEP avait examiné les données probantes sur l'emploi du lorlatinib chez les patients dont la maladie avait progressé pendant un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*, pour *anaplastic lymphoma kinase*) ou pendant un traitement par le céritinib ou l'alectinib. À l'époque, le Comité n'avait pas recommandé

le remboursement de ce traitement à cause de la piètre qualité des données probantes soumise (essais non randomisés sans tests d'hypothèses). Le CEEP reconnaît que malgré l'efficacité démontrée des chimiothérapies à base de sels de platine ou par le pémétréxed dans le traitement du CPNPC *ALK* positif après un ITK, le besoin à combler quant aux traitements ciblés en aval est criant. Cependant, comme dans la présente soumission aucune donnée probante ne fournit d'information sur l'ordre optimal d'administration des ITK dans les traitements subséquents, le CEEP convient qu'aucune recommandation ne peut être formulée quant à leur utilisation après un traitement de première intention par le lorlatinib.

Contexte

Le lorlatinib est approuvé par Santé Canada en monothérapie dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique *ALK* positif. Le lorlatinib est une petite molécule pouvant traverser la barrière hématoencéphalique qui entre en concurrence avec l'adénosine triphosphate (ATP) afin d'inhiber les tyrosines kinases *ALK* et *ROS1*. La dose de lorlatinib autorisée par Santé Canada est de 100 mg par voie orale une fois par jour. Le promoteur a demandé le remboursement du lorlatinib pour une utilisation conforme à l'indication autorisée par Santé Canada.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'un essai clinique randomisé ouvert de phase III mené auprès de patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique *ALK* positif;
- les points de vue des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit Cancer pulmonaire Canada (CPC) et CanCertitude;
- 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 de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du CPNPC *ALK* positif;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon et du thorax de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (CCM-CPT de SO-ACO), et CPC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, CPC et CanCertitude, ont transmis des observations dans le cadre de cet examen. Les patients n'ont pas contribué aux observations transmises par CanCertitude. Les observations transmises portaient notamment sur le fardeau financier associé aux traitements oraux du cancer du poumon, qui ne sont pas remboursés selon les mêmes modalités que les traitements par voie intraveineuse et dont le remboursement varie selon les provinces ou territoires. En Ontario et dans les provinces de l'Atlantique, seules les personnes de plus de 65 ans reçoivent automatiquement un remboursement des médicaments anticancéreux par voie orale. Selon CanCertitude, les patients sans assurance privée doivent s'orienter dans un méandre de demandes de remboursement aux longs délais d'approbation pour avoir accès aux médicaments, ce qui les force souvent à les payer de leur poche. CanCertitude indique également que le coût élevé des traitements par voie orale pourrait entraîner une mauvaise observance de ces traitements, en particulier chez les patients jeunes ou ayant un faible revenu.

Les observations transmises par CPC se fondent sur des données rassemblées à l'occasion d'entretiens, de questionnaires et d'une enquête sur le milieu des patients atteints d'un CPNPC *ALK* positif et de leurs aidants. Au total, 17 patients, soit 9 femmes et 8 hommes ayant pour la plupart 35 ans ou plus ont fourni des données. Douze des répondants étaient des patients et cinq étaient des aidants. La majorité des répondants de CPC venaient d'Espagne, des États-Unis, du Canada, du Royaume-Uni, de Suisse et des Philippines.

Les répondants ont fait valoir le besoin non comblé de traitements curatifs pour leur type de cancer du poumon. Actuellement, en effet, toutes les options thérapeutiques sont palliatives. Le besoin non comblé a aussi été souligné chez les patients présentant des métastases cérébrales, parce qu'il existe peu d'options efficaces dans le traitement des atteintes cérébrales. Les répondants ont décrit leur expérience avec le crizotinib, le cécitinib, l'alectinib et la chimiothérapie. Le crizotinib, malgré son efficacité, a été jugé moins efficace contre les métastases cérébrales, les patients ont donc eu besoin d'une radiothérapie. Les patients ont par ailleurs signalé des effets secondaires pénibles avec le crizotinib et le cécitinib. Selon CPC, l'alectinib constitue actuellement le traitement de référence du CPNPC *ALK* positif en raison de son efficacité et de sa moindre toxicité comparativement au crizotinib ainsi que du fait qu'il peut s'avérer efficace chez les patients présentant des métastases cérébrales. Selon les observations reçues, la chimiothérapie est associée à des effets secondaires toxiques et à un bénéfice limité. CPC décrit également le fardeau de la maladie sur les aidants, sur qui repose souvent l'essentiel des soins administrés à leur proche : de ce fait, ils sont souvent obligés de s'absenter du travail, ce qui entraîne un fardeau financier.

CPC souligne les objectifs suivants en matière de traitement : réduction des symptômes de la maladie, préservation de la qualité de vie des patients, effets toxiques des traitements pouvant être pris en charge, retardement de la progression de la maladie et préservation des capacités fonctionnelles et de l'indépendance des patients. CPC a recueilli l'expérience de 17 patients ayant reçu le lorlatinib; cependant un seul de ces patients (d'Espagne) avait reçu ce traitement en première intention. L'avis des répondants au sujet du lorlatinib est positif : selon eux, ce traitement est efficace contre leur maladie, y compris les métastases, ce qui leur donne de l'espoir. Ils ont aussi souligné le profil de toxicité tolérable du lorlatinib, la réduction de leurs symptômes et la préservation de leur indépendance et de leur qualité de vie. Les patients ont en effet été en mesure de retourner au travail et de participer à des activités sociales, et ils avaient davantage d'énergie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les deux cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'au Canada, l'alectinib est le traitement de première intention de prédilection chez les patients atteints d'un CPNPC *ALK* positif, même si le brigatinib constitue aussi une option. Le lorlatinib représenterait donc une autre option thérapeutique de première intention pour les patients; les cliniciens soulignent par ailleurs que l'utilisation du lorlatinib serait aussi bénéfique lors de traitements subséquents. Selon eux, les objectifs du traitement sont de prolonger la survie, de réduire les symptômes de la maladie, de préserver la qualité de vie, de retarder la progression de la maladie, de réduire la gravité et la fréquence des symptômes et de réduire les pertes cognitives. Les deux cliniciens experts soulèvent le besoin de traitements curatifs mieux tolérés et qui préservent la qualité de vie des patients. De plus, ils remarquent le besoin de meilleurs traitements ciblés sur des biomarqueurs afin de permettre aux patients de disposer de plus d'options thérapeutiques, ce qui leur permettrait de suivre plusieurs traitements différents lors de la progression de leur maladie. Les patients présentant des métastases cérébrales sont présentés comme un groupe de patients au besoin non comblé, puisqu'ils disposent actuellement d'un nombre limité de traitements efficaces également sur le cerveau. Les patients admissibles au traitement sont repérés par un examen d'imagerie et une analyse du gène *ALK*. L'évaluation des patients varie selon l'ordre séquentiel du traitement; habituellement, un examen clinique est réalisé tous les 3 mois, un examen d'imagerie cérébrale étant quant à lui effectué tous les 6 mois. Les cliniciens experts indiquent que le lorlatinib peut s'administrer à l'hôpital ou en consultation externe, et que le traitement serait arrêté lors de la détérioration de l'état clinique des patients et de l'apparition de déficits cognitifs ayant des répercussions sur leur qualité de vie.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens, soit le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario et CPC, ont soumis des observations. Au total, 26 cliniciens ont fourni des observations. Ils ont mentionné que le repérage des patients admissibles au traitement se fait dès le départ, puisque l'analyse du gène *ALK* est effectuée lors du diagnostic initial. Les deux groupes mentionnent l'alectinib et le brigatinib, qui sont actuellement accessibles par l'entremise des Programmes d'accès spécial, comme les traitements de première intention accessibles aux patients atteints d'un CPNPC *ALK* positif. Ils citent tous deux les objectifs de traitement suivants : prolonger la survie, retarder la progression de la maladie et la progression des lésions au SNC, préserver ou améliorer la qualité de vie, réduire la gravité des symptômes, limiter les EI, réduire les pertes cognitives, les pertes de mémoire et d'autres séquelles dues aux métastases dans le SNC et à leurs traitements locaux et maintenir l'indépendance des patients. Le Comité consultatif de Santé Ontario mentionne que l'alectinib répond à la plupart de ces besoins; il est cependant souhaitable, selon lui, de disposer de traitements permettant une plus longue maîtrise d'une maladie symptomatique et améliorant la SSP et la SG. CPC évoque un besoin non comblé en matière de traitements plus efficaces en première intention, le besoin de nouvelles options thérapeutiques afin de permettre une personnalisation du traitement, la facilité d'administration des traitements et le besoin de traitements plus efficaces contre les métastases cérébrales. Les deux groupes de cliniciens soulignent le besoin de traitements plus efficaces pour les traitements ultérieurs, puisqu'il est probable que les patients finiront par devenir réfractaires aux options thérapeutiques actuellement accessibles. Même s'ils reconnaissent tous deux que le lorlatinib pourrait représenter une option thérapeutique de première intention pour les patients, les deux groupes indiquent que le lorlatinib pourrait aussi combler des lacunes en intention

ultérieure. En effet, après une progression de la maladie sous lorlatinib en première intention, les ITK ne sont habituellement pas offerts en traitement subséquent. Les deux groupes de cliniciens estiment que l'emploi d'ITK ciblés sur l'ALK serait préférable après un traitement de première intention.

Selon les groupes de cliniciens, l'évaluation de la réponse des patients au traitement se fonde sur la réduction des symptômes, l'évaluation radiographique de la réponse, la SSP, la SG ainsi que la SSP intracrânienne et extracrânienne. Les groupes de cliniciens conviennent que l'évaluation de la réponse doit s'effectuer tous les 2 à 3 mois et les examens d'imagerie, tous les 2 à 6 mois ou selon les besoins. Le traitement serait interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le lorlatinib serait administré en consultation externe, même si une administration en milieu communautaire ou à l'hôpital pourrait s'effectuer selon les cas sous la supervision de l'oncologue prescripteur.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soumettent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation. À l'occasion de l'examen du lorlatinib, les régimes d'assurance médicaments ont envoyé des observations et des questions sur l'amorce du traitement, la prescription, la généralisabilité, les algorithmes de financement, la prestation de soins et les aspects systémique et économique. Le CEEP a analysé les données probantes de l'essai CROWN ainsi que d'autres considérations cliniques afin de fournir des réponses à ces questions, qui sont rassemblées dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>Les comparateurs sont le crizotinib (ITK ciblant l'ALK de première génération) et l'alectinib ou le brigatinib (ITK ciblant l'ALK de deuxième génération).</p> <p>La supériorité de l'alectinib et du brigatinib par rapport au crizotinib est établie. L'alectinib et le crizotinib sont remboursés par la plupart des régimes publics. Le brigatinib a reçu une recommandation positive conditionnelle du CEEP de l'ACMTS et fait actuellement l'objet de négociations auprès de l'APP. Le lorlatinib est un ITK ciblant l'ALK de troisième génération, conçu pour être efficace chez les patients présentant des métastases au SNC et des mutations de résistance dans le gène <i>ALK</i>.</p> <p>L'essai CROWN compare le lorlatinib au crizotinib, qui n'est plus l'inhibiteur de l'ALK de prédilection en première intention. Le promoteur a fourni une métaanalyse en réseau ainsi que les lignes directrices 2021 du NCCN pour appuyer le choix du lorlatinib comme option thérapeutique de prédilection en première intention.</p>	<p>Le CEEP reconnaît le manque de comparaisons directes entre les traitements de première intention pertinents, parmi lesquels le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib. L'évaluation de 4 CTI par l'ACMTS à l'occasion du présent examen (une CTI soumise par le promoteur et trois issues d'une recherche documentaire) n'a pas permis de formuler de conclusions définitives quant à l'efficacité et à l'innocuité du traitement, en raison des limites des données probantes. Par conséquent, on ne sait pas exactement lequel des ITK ciblant l'ALK présente une efficacité et une innocuité supérieures en première intention.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Le promoteur constate une amélioration des taux de réponse dans le SNC avec le lorlatinib par comparaison aux autres inhibiteurs de l'ALK. Quel est l'inhibiteur de l'ALK de prédilection chez les patients atteints d'un CPNPC ALK positif ayant une atteinte évolutive dans le SNC?</p>	<p>On ne sait pas exactement lequel des inhibiteurs de l'ALK il vaut mieux utiliser chez les patients ayant une atteinte évolutive dans le SNC, en l'absence de données probantes comparant directement le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib.</p>
<p>Par cohérence avec les critères d'amorce utilisés pour d'autres médicaments ayant fait l'objet d'un examen par l'ACMTS dans cette indication, envisager d'appliquer les mêmes critères d'amorce que pour l'alectinib et le brigatinib.</p>	<p>Le CEEP convient que les critères d'amorce du lorlatinib devraient être les mêmes que ceux de l'alectinib et du brigatinib.</p>
Prescription	
<p>Posologie, calendrier ou fréquence d'administration et intensité de la dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg par voie orale une fois par jour, de façon continue. • Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. • Peut être pris avec ou sans nourriture; avaler tout rond; ne pas mâcher, écraser, ni couper les comprimés. • Modifications de la dose en cas d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycémie, d'effets sur le SNC (convulsions, effets psychotiques, altération des fonctions cognitives, de l'humeur, de la parole, de l'état mental ou du sommeil), de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite, d'hypertension, d'hyperglycémie ou de bloc auriculoventriculaire. • Première réduction de la dose : 75 mg par voie orale une fois par jour. • Deuxième réduction de la dose : 50 mg par voie orale une fois par jour. • Interrompre le traitement si le patient ne tolère pas 50 mg par voie orale une fois par jour. • Existe en comprimés de 25 mg et 100 mg; en flacons de 30, 60 ou 100 comprimés ou en plaquettes alvéolées en aluminium de 120 comprimés (25 mg; 12 plaquettes de 10 comprimés) ou de 30 comprimés (100 mg; 3 plaquettes de 10 comprimés). 	<p>Le CEEP est d'accord avec les recommandations d'administration et de réduction de la dose du lorlatinib, fondées sur l'essai CROWN et la monographie approuvée par Santé Canada.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
L'essai clinique CROWN n'admet que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les personnes ayant un indice supérieur seraient-elles admissibles?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient qu'il serait raisonnable de proposer le lorlatinib aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG > 2. Étant donné le lien possible reconnu entre l'indice fonctionnel et la maladie sous-jacente ou les symptômes tumoraux, on s'attend à une amélioration de l'indice fonctionnel après le début du traitement chez certains patients. Par conséquent, on pourrait envisager d'administrer le lorlatinib aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG > 2; cette décision devrait être laissée à la discrétion du clinicien traitant.
Les patients recevant le crizotinib, l'alectinib ou le brigatinib pourraient-ils passer au lorlatinib?	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que si un patient répond au traitement qu'il reçoit actuellement (crizotinib, alectinib ou brigatinib), alors il devrait poursuivre ce traitement tant qu'il le tolère et que la réponse se maintient. Quant aux patients chez qui d'autres traitements (crizotinib, alectinib ou brigatinib) entraînent des effets toxiques, habituellement, soit leur dose sera réduite, soit le traitement sera interrompu, soit ils recevront des médicaments de soutien. Les patients chez qui les effets toxiques ne peuvent pas être pris en charge de la sorte et qui présentent une intolérance pourraient raisonnablement passer à un autre ITK, en l'absence de progression de la maladie.
Algorithme de financement	
Le lorlatinib pourrait déplacer des médicaments remboursés en intention ultérieure et être préféré à l'alectinib ou au brigatinib. Existe-t-il des renseignements sur la séquence d'utilisation des ITK après un traitement par le lorlatinib?	Même si lors de l'essai CROWN, les patients ont reçu d'autres traitements après une progression de la maladie sous lorlatinib ou crizotinib, la demande ne comporte aucune donnée probante permettant de déduire l'ordre optimal d'administration des ITK en intention ultérieure. Par conséquent, aucune recommandation ne peut être formulée quant à l'utilisation de ces médicaments après un traitement de première intention par le lorlatinib.
Prestation de soins	
Prise en charge des effets indésirables ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance par ECG avant le début du traitement et un mois après. 	Le CEEP reconnaît que les patients traités par le lorlatinib devront faire l'objet d'une surveillance afin de prendre en charge adéquatement les effets indésirables.
Tests diagnostiques compagnons : <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse du statut mutationnel du gène <i>ALK</i> fait partie des examens diagnostiques habituels. 	Le CEEP reconnaît que l'analyse du statut mutationnel du gène <i>ALK</i> fait déjà partie des examens diagnostiques systématiques effectués dans toutes les provinces et tous les territoires.
Aspects systémique et économique	
Préoccupations au sujet de l'impact budgétaire prévisionnel et de la viabilité : <ul style="list-style-type: none"> • Le coût du lorlatinib ne devrait pas dépasser celui de l'alectinib ou du brigatinib. 	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.
Autres coûts à prendre en compte (autres que ceux ayant trait à la prestation de soins, qui sont détaillés précédemment) : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance par ECG avant le début du traitement et un mois après. 	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Participation d'autres organismes payeurs : <ul style="list-style-type: none"> • Les modalités de remboursement des médicaments par voie orale diffèrent selon les provinces ou les territoires. 	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.
Existence de prix négociés confidentiels pour les produits de comparaison : <ul style="list-style-type: none"> • Des prix ont été négociés avec l'APP pour le crizotinib et l'alectinib. 	Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.

ALK = kinase du lymphome anaplasique (*anaplastic lymphoma kinase*); ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; APP = alliance pancanadienne pharmaceutique; CEEP = comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECG = électrocardiogramme; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; SNC : système nerveux central

^a Les régimes d'assurance médicaments ont inclus à leurs observations, qui ont été envoyées avant la modification de la monographie du produit (en vigueur au 24 novembre 2021), la déclaration suivante au sujet de la prise en charge des effets indésirables : « Interaction médicamenteuse avec des inducteurs de la CYP3A : interrompre le traitement. Si l'administration concomitante d'inducteurs modérés de la CYP3A est nécessaire, il convient de surveiller les taux d'AST, d'ALT et de bilirubine 48 heures après le début du traitement et au moins 3 fois pendant la première semaine de traitement. » Puisque la formulation de l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés de la CYP3A et du lorlatinib a changé et que la nécessité de surveiller les taux d'ALS, d'ALT et de bilirubine 48 heures après le début du traitement par le lorlatinib a été retirée de la monographie à l'occasion de sa mise à jour, il n'est plus nécessaire de prendre cet élément en considération.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Un essai de supériorité multinational, multicentrique et randomisé mené en mode ouvert contre traitement actif répond aux critères de la revue systématique de l'ACMTS. L'essai CROWN compare l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celles du crizotinib en traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ALK* positif n'ayant jamais reçu un traitement à action générale contre une maladie métastatique. Les patients ayant reçu un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie étaient admissibles si ce traitement s'était terminé plus de 12 mois avant la répartition aléatoire. Pour que les patients soient admissibles, leur statut mutationnel du gène *ALK* devait avoir été confirmé par un test d'immunohistochimie, et ils devaient avoir un bon indice fonctionnel, c'est-à-dire un indice fonctionnel ECOG compris entre 0 et 2. Les patients ayant des métastases cérébrales étaient admis.

Des patients de 104 établissements situés dans 23 pays (en Asie, en Union européenne et en Amérique du Nord), y compris le Canada, ont participé à l'essai. Au total, 296 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans les groupes de traitement au moyen d'un système de réponse Web interactif : 149 patients ont été affectés au groupe du lorlatinib et 147 patients, au groupe du crizotinib. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction de la présence de métastases cérébrales (oui ou non) et de l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique). Les patients affectés au groupe du lorlatinib recevaient une dose de 100 mg une fois par jour, et ceux affectés au groupe du crizotinib recevaient 250 mg deux fois par jour. Le lorlatinib et le crizotinib étaient tous deux administrés par voie orale.

L'objectif principal de l'essai était de déterminer l'éventuelle supériorité du lorlatinib par rapport au crizotinib en matière de prolongation de la SSP, d'après une évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu (ECII) selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response*

Evaluation Criteria in Solid Tumors). L'essai était un essai séquentiel par groupes utilisant la fonction de la consommation du risque α au cours du temps (O'Brien-Fleming) de Lan et DeMets pour déterminer les limites d'efficacité. Le seuil global de signification était maintenu à 0,025 avec un test unilatéral de Mantel-Haenzel stratifié. Les résultats de l'essai se fondent sur l'analyse intermédiaire (date limite de collecte des données : 20 mars 2020), réalisée après qu'environ 133 événements de SSP (75 %) se soient produits selon l'ECII. Une analyse finale de la SSP était prévue uniquement si le seuil d'efficacité n'était pas atteint lors de l'analyse intermédiaire.

La SG était un critère d'évaluation secondaire, c'est-à-dire qu'il ferait l'objet d'une analyse statistique seulement advenant l'obtention d'une signification statistique pour la SSP. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires exploratoires, on compte la SSP selon l'évaluation du chercheur, le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR), le temps écoulé avant la réponse (TAR) et les critères d'efficacité intracrânienne (TRO, TAP, DR et TAR intracrâniens); ces critères ne faisaient pas partie de la séquence hiérarchique d'analyse statistique. La QVLS était mesurée au moyen du score au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30), de son équivalent pour le cancer du poumon (QLQ-LC13) ainsi que du score au questionnaire EQ-5D-5L (5 dimensions, 5 niveaux).

Les caractéristiques initiales des patients étaient globalement équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 59 ans (écart-type [É.-T.] de 13) dans le groupe du lorlatinib et de 56 ans (É.-T. de 14) dans le groupe du crizotinib. Une plus grande proportion de patients du groupe du lorlatinib que du groupe du crizotinib avaient 65 ans ou plus (39,6 % contre 29,9 %). Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes dans les deux groupes (lorlatinib : 56,4 % et crizotinib : 61,9 %). La plupart des patients étaient blancs (48,2 % contre 49,0 %) ou d'origine asiatique (43,6 % contre 44,2 %). Presque tous les patients avaient une tumeur mesurable au départ (96,6 % contre 97,3 %), environ un quart des patients présentant des métastases cérébrales (25,5 % contre 27,2 %). La plupart des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (45,0 % contre 38,8 %) ou 1 (53,0 % contre 55,1 %) et étaient atteints d'un CPNPC de type adénocarcinome (94,0 % contre 95,2 %) et d'une maladie métastatique de stade IV (90,6 % contre 94,6 %). La majorité des patients n'avaient jamais fumé (54,4 % contre 63,9 %) ou étaient d'anciens fumeurs (36,9 % contre 29,3 %).

Efficacité

Deux analyses de la SSP étaient prévues : une analyse intermédiaire et une analyse finale. Au moment de la fin de la collecte des données (20 mars 2020), les résultats en matière de SSP dépassaient le seuil prédéfini de signification statistique entraînant la fin de l'essai; ils étaient meilleurs pour le groupe du lorlatinib (RRI stratifié de 0,28; IC à 95 % de 0,19 à 0,41; valeur de p selon un test unilatéral de Mantel-Haenzel stratifié $< 0,0001$). Les résultats en matière de SSP obtenus lors de l'analyse intermédiaire ont été considérés comme définitifs. Au moment de la fin de collecte des données, la SG a également fait l'objet d'une évaluation, conformément à la séquence hiérarchique d'analyse statistique. Selon les résultats obtenus, la majorité des patients avaient survécu. Il y a eu 23 décès (15,4 %) dans le groupe du lorlatinib et 28 (19,0 %) dans le groupe du crizotinib, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative (RRI de 0,72; IC à 95 % de 0,41 à 1,25). Les résultats en matière d'efficacité intracrânienne (TRO, DR, TAP et TAR intracrâniens) montraient tous une amélioration de la réponse chez les patients présentant des métastases cérébrales ayant reçu le lorlatinib plutôt que le crizotinib. L'essai CROWN n'avait cependant pas la puissance statistique nécessaire

pour évaluer ces critères; par conséquent, on a considéré que les résultats des critères d'efficacité intracrânienne étaient exploratoires.

Lors de l'essai CROWN, la QVLS a été évaluée comme critère d'évaluation secondaire exploratoire prédéfini. Aucune différence d'importance clinique, soit une différence de 10 points ou plus, n'a été relevée entre les groupes dans aucun des domaines fonctionnels évalués dans le questionnaire EORTC QLQ-C30. De façon générale, la variation moyenne des scores entre le début et la fin de l'essai était similaire entre les deux groupes de traitement pour le score de santé général ou pour les sous-échelles des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13. Par ailleurs, les scores moyens au questionnaire EQ-5D-5L et à l'échelle visuelle analogique EQ-VAS étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'analyse du temps écoulé avant la détérioration reposant sur les résultats à l'échelle des symptômes (de cancer du poumon) du questionnaire EORTC QLQ-C30 indique qu'il n'y a pas de différences entre les groupes du lorlatinib et du crizotinib.

Innocuité

En règle générale, les patients du groupe du lorlatinib ont signalé davantage d'EI que ceux du groupe du crizotinib. Les EI les plus courants dans le groupe du lorlatinib étaient les suivants : hypercholestérolémie (70,5 % contre 3,5 % dans le groupe du crizotinib), hypertriglycéridémie (63,8 % contre 5,6 %), œdème (55,0 % contre 39,4 %), gain pondéral (38,3 % contre 12,7 %), neuropathie périphérique (33,6 % contre 14,8 %), troubles cognitifs (21,5 % contre 5,6 %), diarrhée (21,5 % contre 52,1 %) et dyspnée (20,1 % contre 16,2 %). Davantage d'EI en lien avec le SNC ont été signalés dans le groupe du lorlatinib que dans celui du crizotinib (effets cognitifs : 21,5 % contre 5,6 %; altération de l'humeur : 16,1 % contre 4,9 %; difficultés d'élocution : 4,7 % contre 0; effets psychotiques : 3,4 % contre 0). Les EI graves de tous grades (34,2 % contre 27,5 %) et de grades 3 ou 4 (72,5 % contre 55,6 %) étaient plus fréquents dans le groupe du lorlatinib que dans celui du crizotinib.

Les EI ayant entraîné une réduction de la dose ont été rares dans l'ensemble : 31 patients (20,8 %) du groupe du lorlatinib et 22 patients (15,5 %) du groupe du crizotinib en ont présenté. Neuf patients (6,0 %) du groupe du lorlatinib et 7 (4,9 %) du groupe du crizotinib ont présenté des EI de grade 3 ayant entraîné une réduction de la dose; aucun EI de grade 4 n'a entraîné de réductions de la dose dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Des EI ayant entraîné l'interruption du traitement sont survenus dans des proportions similaires entre les patients du groupe du lorlatinib (49,0 %) et ceux du groupe du crizotinib (44,4 %); parmi ces cas, 32,9 % et 36,6 % des interruptions, respectivement, étaient dues à des EI de grades 3 ou 4.

Vingt-trois patients (15,4 %) du groupe du lorlatinib et 28 (19,7 %) du groupe du crizotinib sont décédés, la plupart des décès étant attribués à une progression de la maladie (11,4 % contre 16,2 %).

Parmi les effets néfastes notables relevés par le promoteur, on compte les suivants : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, œdème, neuropathie périphérique, effets sur le SNC, troubles de la vision, pneumonite, gain pondéral, hausse des résultats d'analyse de la fonction hépatique, allongement de l'intervalle QT, bloc auriculoventriculaire et pancréatite. L'incidence de ces EI était plus élevée dans le groupe du lorlatinib, excepté pour ce qui concerne les troubles de la vision et la hausse des résultats d'analyse de la fonction hépatique, qui étaient plus fréquents dans le groupe du crizotinib que dans le groupe du lorlatinib (39,4 % contre 18,1 % et 37,3 % contre 20,8 %, respectivement). Les

El les plus courants étaient les suivants : hypercholestérolémie (70,5 % dans le groupe du lorlatinib contre 3,5 % dans le groupe du crizotinib), hypertriglycéridémie (63,8 % contre 5,6 %, respectivement), œdème (55,0 % contre 39,4 %), gain pondéral (38,3 % contre 12,7 %), neuropathie périphérique (33,6 % contre 14,8 %), effets cognitifs (21,5 % contre 5,6 %), hausse des résultats d'analyse de la fonction hépatique (20,8 % contre 37,3 %) et altération de l'humeur (16,1 % contre 4,9 %).

Évaluation critique

L'essai CROWN est un essai séquentiel par groupes multinational et multicentrique de phase III mené en mode ouvert. Une ECII a permis d'évaluer les critères reposant sur l'évaluation de la progression de l'état clinique des patients (soit la SSP, le TRO et la DR). Il est cependant possible que le devis ouvert de l'essai ait entraîné un risque de biais plus important pour les critères fondés sur une évaluation subjective, comme la QVLS et l'innocuité (effets sur le SNC, notamment).

Les critères d'évaluation principal et secondaire de l'essai CROWN sont la SSP et la SG. Ces deux critères ont été pris en compte lors des calculs de puissance, et la SG a fait l'objet d'une analyse statistique à la fin de la collecte des données, étant donné que les résultats pour la SSP avaient montré un avantage statistiquement significatif. Les autres critères secondaires et exploratoires n'ont pas été inclus dans la séquence d'analyse hiérarchique. Les résultats des analyses par sous-groupes statistiquement significatifs étaient probablement sujets à une erreur associée à la multiplicité des comparaisons et à une probabilité accrue de commettre une erreur de type 1. Au moment de la fin de la collecte des données, l'analyse intermédiaire de la SSP avait dépassé le seuil prédéfini en matière d'efficacité, et la différence de SSP était statistiquement significative en faveur du lorlatinib; l'analyse a donc été considérée comme finale par le promoteur. Les données en matière de SG ont cependant été jugées fragmentaires, puisque seulement 26 % des 198 événements de SG nécessaires pour l'analyse finale s'étaient produits. Il est bon de souligner que l'amélioration de la SSP n'est pas toujours corrélée à une différence en matière de SG lors de l'évaluation du bénéfice du traitement oncologique. Par conséquent, il faudra des données probantes complémentaires pour confirmer la supériorité de l'efficacité du lorlatinib par rapport au crizotinib en matière de SG.

La plupart des patients ayant participé à l'essai CROWN avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. On ne sait pas si le bénéfice en matière de SSP est généralisable aux patients ayant un mauvais indice fonctionnel ECOG. De plus, les patients potentiellement atteints de maladies vasculaires ou cardiaques ainsi que ceux qui présentaient des résultats d'analyses de laboratoire défavorables en matière de fonction rénale, hépatique, pancréatique ou médullaire étaient exclus de l'étude. Le profil d'effets toxiques du lorlatinib pourrait donc en réalité être encore pire chez les patients présentant ces troubles comorbides ou ceux présentant des résultats d'analyse anormaux, surtout sachant que le lorlatinib augmente le risque d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. L'essai CROWN autorisait le recrutement de patients présentant des métastases cérébrales; ces patients représentaient 25,5 % des patients du groupe du lorlatinib et 27,2 % des patients du groupe du crizotinib. L'admission de patients présentant des métastases cérébrales est très pertinente, puisque de telles métastases apparaissent chez de nombreux patients atteints d'un CPNPC *ALK* positif. Les résultats de l'évaluation des critères d'efficacité intracrânienne montraient une amélioration systématique dans le groupe du lorlatinib par rapport à celui du crizotinib. Malgré les limites associées au caractère exploratoire des critères d'évaluation secondaire

prédéfinis, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS reconnaissent l'importance clinique des résultats obtenus chez les patients présentant des métastases cérébrales.

Comparaisons indirectes

Description des études

Quatre CTI ont été synthétisées et évaluées, soit une soumise par le promoteur et trois publications de Chuang et ses collaborateurs (2021), de Wang et ses collaborateurs (2021) et d'Ando et ses collaborateurs (2021).

Les CTI comparaient l'innocuité et l'efficacité du lorlatinib à celles de l'alectinib (à 600 mg et à 300 mg), du brigatinib, du crizotinib, du céritinib, de la chimiothérapie et de l'ensartinib en traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique *ALK* positif. Bien que les CTI ne comparaient pas toutes le lorlatinib à chacun de ces traitements, toutes comprenaient des comparaisons entre le lorlatinib et l'alectinib, le brigatinib et le crizotinib.

La CTI soumise par le promoteur comparait le lorlatinib à l'alectinib (à 600 mg et à 300 mg), au brigatinib, au céritinib (à 450 mg, 600 mg et 750 mg), au crizotinib, à la chimiothérapie et à l'ensartinib. Ando et ses collaborateurs (2021) ont comparé le lorlatinib à l'alectinib, au brigatinib, au céritinib, au crizotinib et à la chimiothérapie. Wang et ses collaborateurs (2021) ont comparé le lorlatinib à l'alectinib et au brigatinib. Chuang et ses collaborateurs (2021) ont comparé le lorlatinib à l'alectinib (à 600 mg et 300 mg), au brigatinib, au crizotinib et à l'ensartinib.

Efficacité

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité présentés ici se concentrent sur la SSP, puisqu'il s'agissait du critère d'évaluation principal de tous les essais inclus dans les CTI.

Les résultats de la CTI soumise par le promoteur étaient meilleurs pour le lorlatinib que pour presque tous les produits de comparaison, soit l'alectinib à 600 mg (RRI de 0,61; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,38 à 0,99), le brigatinib (RRI de 0,57; ICr à 95 % de 0,34 à 0,95), le céritinib à 750 mg (RRI de 0,22; ICr à 95 % de 0,13 à 0,37), le céritinib à 450 mg (RRI de 0,31; ICr à 95 % de 0,15 à 0,66), le céritinib à 600 mg (RRI de 0,25; ICr à 95 % de 0,12 à 0,54), le crizotinib (RRI de 0,28; ICr à 95 % de 0,19 à 0,41), l'ensartinib (RRI de 0,55; ICr à 95 % de 0,32 à 0,93) et la chimiothérapie (RRI de 0,12; ICr à 95 % de 0,08 à 0,19); l'alectinib à 300 mg faisait exception (RRI de 0,83; ICr à 95 % de 0,36 à 1,85).

Les résultats de la CTI d'Ando et ses collaborateurs (2021) étaient meilleurs pour le lorlatinib que pour presque tous les produits de comparaison, soit le brigatinib (RRI de 0,572; ICr à 95 % de 0,326 à 0,997), le céritinib (RRI de 0,220; ICr à 95 % de 0,131 à 0,367), le crizotinib (RRI de 0,280; ICr à 95 % de 0,191 à 0,411) et la chimiothérapie (RRI de 0,121; ICr à 95 % de 0,078 à 0,187); encore une fois, l'alectinib faisait exception (RRI de 0,742; ICr à 95 % de 0,4666 à 1,180).

La CTI de Wang et ses collaborateurs (2021) portait sur les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK ni de chimiothérapie et chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK. Les résultats étaient meilleurs pour le lorlatinib que pour l'alectinib (patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK ni de chimiothérapie : RRI de 0,59; ICr à 95 % de 0,37 à 0,94; patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK : RRI de 0,65; ICr à 95 % de 0,42 à 1,01) et le

brigatinib (patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK ni de chimiothérapie : RRI de 0,54; ICr à 95 % de 0,31 à 0,94; patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK : RRI de 0,57; ICr à 95 % de 0,34 à 0,95) dans les deux groupes de patients.

Les résultats de la CTI de Chuang et ses collaborateurs (2021) étaient meilleurs pour le lorlatinib que pour le crizotinib (RRI de 0,28; ICr à 95 % de 0,19 à 0,41), l'ensartinib (RRI de 0,54; ICr à 95 % de 0,32 à 0,92) et le brigatinib (RRI de 0,57; ICr à 95 % de 0,32 à 0,95); ils n'étaient pas meilleurs pour le lorlatinib que pour l'alectinib à 600 mg (RRI de 0,68; ICr à 95 % de 0,42 à 1,08) ou à 300 mg (RRI de 0,76; ICr à 95 % de 0,34 à 1,28).

Innocuité

La CTI soumise par le promoteur comportait une analyse d'innocuité pour les EI de grade 3 et de grade 4. Des EI de grade 3 et de grade 4 ont été [REDACTED] signalés dans le groupe du lorlatinib que dans les groupes de l'alectinib à 300 mg (rapport des cotes [RC] de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]) ou à 600 mg (RC [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]) et du crizotinib (RC de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]). [REDACTED] ont été signalés entre les groupes du lorlatinib et du brigatinib (RC de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]), du céritinib à 750 mg (RC de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]), de l'ensartinib (RC de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]) et de la chimiothérapie (RC de [REDACTED]; ICr à 95 % [REDACTED]).

Ando et ses collaborateurs (2021) ont analysé les résultats en matière d'innocuité comprenant les EI de tous grades, les EI graves, les EI de grade 3 ou plus et certains EI particuliers comme les nausées, la diarrhée, la hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT), la hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST) et la pneumonite. Un nombre différent d'essais étaient inclus dans les analyses de chaque critère relatif à l'innocuité; par conséquent, les comparateurs étaient différents selon les critères analysés. De façon générale, le lorlatinib n'était pas supérieur aux produits de comparaison. Pour ce qui est des EI de tous grades, aucun traitement ne s'est démarqué entre le lorlatinib et l'alectinib (risque relatif [RR] de 1,018; ICr à 95 % de 0,985 à 1,051), entre le lorlatinib et le brigatinib (RR de 1,041; ICr à 95 % de 1,001 à 1,083) ou entre le lorlatinib et le crizotinib (RR de 1,010; ICr à 95 % de 0,985 à 1,035). Pour ce qui est des EI graves, aucun traitement ne s'est démarqué entre le lorlatinib et l'alectinib (RR de 1,614; ICr à 95 % de 1,041 à 2,503) ou entre le lorlatinib et le crizotinib (RR de 1,249; ICr à 95 % de 0,881 à 1,768). Pour ce qui est des EI de grade 3 ou plus, aucun traitement ne s'est démarqué entre le lorlatinib et l'alectinib (RR de 1,255; ICr à 95 % de 0,737 à 2,146) ou entre le lorlatinib et le crizotinib (RR de 1,219; ICr à 95 % de 0,816 à 1,818). Enfin, pour ce qui est des EI particuliers (nausées, diarrhée, hausse des taux d'ALT ou d'AST et pneumonite), les résultats du lorlatinib étaient généralement meilleurs que ceux de la chimiothérapie, du crizotinib ou du céritinib, mais pas meilleurs que ceux de l'alectinib ou du brigatinib.

Wang et ses collaborateurs (2021) ont analysé les résultats en matière d'innocuité comprenant une évaluation des EI, des EI ayant mené à un abandon du traitement et des EI ayant mené à une réduction de la dose. Dans tous les cas, aucun traitement ne s'est démarqué par rapport aux autres entre le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib.

Chuang et ses collaborateurs (2021) ont analysé les résultats en matière d'innocuité pour les EI de grade 3 ou plus. Le risque de survenue d'un EI de grade 3 ou plus était plus important pour le lorlatinib que pour le crizotinib (RR de 1,27; ICr de 1,07 à 1,52) et l'alectinib à 600 mg (RR de 1,62; ICr à 95 % de 1,24 à 2,12) et à 300 mg (RR de 2,09; ICr à 95 % de 1,48 à 2,95), mais pas que le brigatinib (RR de 1,07; ICr à 95 % de 0,84 à 1,37).

Évaluation critique

Dans toutes les CTI, l'hétérogénéité a posé des problèmes. Des différences de caractéristiques initiales, en particulier, pourraient limiter la comparabilité des patients entre les essais. Par exemple, il y avait des différences de proportions de patients présentant des métastases cérébrales, l'admission de patients de pays asiatiques et non asiatiques et l'admission de patients ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ALK ou une chimiothérapie. Ces caractéristiques pourraient modifier l'effet du traitement, ce qui pourrait avoir des répercussions sur les comparaisons des CTI en matière d'efficacité et d'innocuité. Dans certains cas, les CTI comprenaient des analyses par sous-groupes ou des analyses de sensibilité tenant compte des différences pour certaines de ces caractéristiques, mais pas de toutes. La CTI soumise par le promoteur comprenait l'essai ASCEND-8, un essai d'évaluation de la dose de phase I contre traitement actif. L'inclusion de cet essai a probablement introduit un biais dans les comparaisons par rapport au céritinib, même s'il est possible que le bassin de données probantes de la CTI ait été élargi grâce à cette inclusion. Par ailleurs, certaines études incluses dans les CTI ont porté sur différentes doses des traitements évalués; ainsi, l'alectinib a été évalué aux doses de 300 mg et 600 mg. Bien que certaines CTI aient pris ces deux doses en considération comme des nœuds différents dans les réseaux de comparaison, deux des CTI ont agrégé les données des essais portant sur différentes doses dans un seul et même nœud pour l'alectinib. Les deux doses d'alectinib pourraient ne pas avoir une efficacité ou une innocuité équivalentes, et des comparaisons par rapport à l'alectinib incluant des données de ces deux doses (600 mg et 300 mg) pourraient avoir introduit une incertitude. Les critères relatifs à l'efficacité (SSP, SG et TRO) ont fait l'objet d'une évaluation dans les CTI, mais les essais inclus n'avaient que la puissance statistique nécessaire pour évaluer la SSP; par conséquent, l'interprétation des résultats devrait se limiter à ce critère. Dans l'ensemble, en raison des limites des CTI, il n'est pas possible de connaître véritablement l'ampleur des différences d'effet entre le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib, ni quel traitement est meilleur que les autres.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Traitement de première intention de patients atteints d'un CPNPC ALK positif
Traitement	Lorlatinib, administré par voie orale à raison de 100 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.
Prix indiqué	Lorlatinib, 100 mg : 337,33 \$ le comprimé Lorlatinib, 25 mg : 112,44 \$ le comprimé
Cout du traitement	Aux prix indiqués et aux doses distribuées, un cycle de 28 jours de traitement par le lorlatinib revient à 8 982 \$.

Aspect	Description
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib • Alectinib • Brigatinib
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, années de vie
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Essai CROWN : estimations de l'efficacité (SSP, SSP intracrânienne, SG) et durée du traitement par le lorlatinib et le crizotinib. • Métaanalyse en réseau : rapports des risques instantanés pour la SSP et la SG avec l'alectinib et le brigatinib par rapport au crizotinib. • Les durées du traitement par l'alectinib et le brigatinib ont été déduites d'estimations de la durée moyenne du traitement issues d'une recherche documentaire.
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats des analyses séquentielles indiquent que les deux traitements optimaux (c'est-à-dire se trouvant à la limite cout/efficacité) sont le lorlatinib et le crizotinib. • Le RCED du lorlatinib était de 128 964 \$ l'AVAQ par comparaison avec le crizotinib (couts différentiels de 338 070 \$; gain d'AVAQ de 2,62).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'extrapolation des résultats de SG à long terme présente une grande incertitude pour tous les traitements en raison du caractère fragmentaire des données de SG rapportées dans l'essai CROWN. • Les données probantes issues de la métaanalyse en réseau sont incertaines étant donné le nombre limité d'essais inclus et l'hétérogénéité en matière de plan d'essai et de critères d'admissibilité entre ces essais. • Le promoteur n'a pas pris en compte une éventuelle diminution de l'effet du traitement, ce qui pourrait jouer en faveur du lorlatinib, étant donné que dans le modèle, le bénéfice clinique de ce traitement se maintenait sur l'ensemble de l'horizon temporel. • Selon les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le bénéfice en matière de SG et les durées du traitement utilisés dans le modèle proposé par le promoteur pour l'alectinib et le brigatinib manquent de validité apparente et devraient être comparables entre les deux traitements. • Les estimations des ressources nécessaires pour la prise en charge de la progression dans le SNC, la distribution des traitements ultérieurs et les intensités des doses ne correspondent pas aux normes de soins actuelles au Canada.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a corrigé le modèle du promoteur en appliquant une correction de 20 % aux paramètres pour lesquels l'erreur type n'était pas connue et en utilisant une distribution gamma sur les données relatives aux couts. Le scénario de référence de l'ACMTS partait de l'hypothèse d'une équivalence du bénéfice en matière de SG et de la durée de traitement entre l'alectinib et le brigatinib et comprenait des estimations mises à jour pour ce qui est des ressources nécessaires pour la prise en charge de la progression dans le SNC, la distribution des traitements ultérieurs et les intensités des doses pour l'alectinib. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le crizotinib, le brigatinib et le lorlatinib se trouvent tous trois sur la limite cout/efficacité. Le RCED du brigatinib par rapport au crizotinib est de 116 289 \$ l'AVAQ, et le RCED du lorlatinib par rapport au brigatinib est de 147 368 \$ l'AVAQ. • La probabilité que le lorlatinib soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 1,4 % par rapport au crizotinib, au brigatinib et à l'alectinib. Une réduction de prix d'au moins 42 % serait nécessaire pour que le lorlatinib soit considéré comme une option de traitement optimale à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. • Les résultats dépendent fortement des hypothèses formulées pour les critères de survie.

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

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites importantes suivantes dans l'analyse du promoteur : la durée du traitement (c'est-à-dire la durée médiane du traitement) appliquée dans le modèle entraîne probablement une sous-estimation des coûts associés au traitement, l'adoption attendue du lorlatinib est surestimée, il existe de l'incertitude liée aux estimations utilisées pour déduire la taille de la population admissible au traitement par le lorlatinib, l'intensité des doses prises en compte par le promoteur entraîne probablement une sous-estimation des coûts associés au traitement et l'estimation des parts de marché des traitements de référence actuels ne correspondent pas à la pratique clinique au Canada. Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS a ajusté le coût des médicaments en modifiant la durée médiane de traitement par le lorlatinib, l'alectinib et le brigatinib, révisé les parts de marché attendues pour le lorlatinib dans le scénario du nouveau médicament, modifié le taux d'incidence du cancer du poumon sur l'horizon temporel de trois ans, modifié la proportion de patients admissibles au remboursement du traitement au Canada, ajusté l'intensité des doses utilisées pour le calcul des coûts associés au traitement et modifié la distribution des parts de marché des traitements dans le scénario de référence. Bien que le promoteur ait estimé que le lorlatinib entraînerait des économies (36 473 898 \$) sur trois ans, d'après les nouvelles analyses de l'ACMTS l'impact budgétaire de l'introduction du lorlatinib serait plutôt une augmentation de 459 404 \$ la première année, de 1 407 996 \$ la deuxième année et de 6 246 895 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 8 114 296 \$.

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 novembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.