

ZEPZELCA^{MC}

Cancer du poumon à petites cellules

Avis transmis au ministre en juin 2023

Marque de commerce : Zepzelca

Dénomination commune : Lurbinectédine

Fabricant : Jazz

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 4 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Zepzelca^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade localement avancé (stade III) ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de sel de platine, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémato-oncologues et de pneumologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du poumon, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et partagé leurs savoirs expérimentiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lurbinectédine est un agent alkylant qui bloque le processus de transcription oncogène et déclenche une cascade d'événements entraînant la perturbation du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales.

La lurbinectédine s'administre par voie intraveineuse et est indiquée « pour le traitement des patients adultes dont le cancer pulmonaire à petites cellules de stade III ou métastatique a progressé pendant ou après un traitement à base de platine ». Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour la lurbinectédine dans l'attente de résultats confirmant son bénéfice clinique, notamment ceux du rapport final de l'étude B-005. Les résultats de l'essai de phase III [LAGOON](#) comparant l'efficacité et l'innocuité de la lurbinectédine seule ou associée avec l'irinotécan, par rapport à un traitement au choix du clinicien (topotécan ou irinotécan) chez les patients présentant une récurrence du CPPC après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, sont également requis.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Zepzelca^{MC} par l'INESSS. Ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la principale cause de décès par cancer au Canada. Au Québec, en 2022, il est estimé qu'environ 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués (30 000 nouveaux cas au Canada) et que 6 200 personnes sont décédées des suites de cette maladie (20 700 décès au Canada) (Société canadienne du cancer 2022).

On retrouve 2 grands types de cancer du poumon, soit le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le CPPC, ce dernier représentant environ 12 % des cancers du poumon (Société canadienne du cancer 2020). Le CPPC est généralement subdivisé en 2 stades, le stade limité et le stade étendu (CPPC-E). Dans le CPPC-E, la maladie s'est propagée aux 2 poumons ou à des ganglions lymphatiques et des organes éloignés, et ne peut être incluse dans un champ de radiothérapie (correspond généralement aux stades IIIB/C ou IV de la classification TNM). La majorité des personnes atteintes d'un CPPC sont diagnostiquées à ce stade de la maladie et leur taux de survie à 5 ans est de 3 % (American Cancer Society 2021). Le développement de métastases cérébrales chez les patients présentant un CPPC est fréquent et associé à un mauvais pronostic. L'incidence de métastases cérébrales est estimée à environ 10 à 20 % au moment du diagnostic et atteindrait environ 50 à 80 % lors de l'évolution de la maladie (Hayashi 2022).

Le traitement du CPPC-E, à visée palliative, repose principalement sur une chimiothérapie constituée d'un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) et d'étoposide, combinée ou non à une immunothérapie (atézolizumab [Tecentriq^{MC}] ou durvalumab [Imfinzi^{MC}]). La chimiothérapie est administrée à raison de 4 à 6 cycles selon la réponse au traitement et la tolérance à ce dernier, et l'immunothérapie est administrée jusqu'à la progression de la maladie. Dans certains cas, une radiothérapie pancréatique prophylactique peut être envisagée après le traitement de 1^{re} intention afin de prévenir la propagation de la maladie au système nerveux central (SNC). Bien qu'une forte proportion de patients présente une réponse tumorale

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

objective (RTO) au traitement de 1^{re} intention, la plupart rechutent rapidement. Le délai entre le traitement initial et la récurrence (ISCT, intervalle sans chimiothérapie) représente un facteur pronostique important et prédictif de la réponse aux traitements de 2^e intention (INESSS 2023, Baize 2020, Owonikoko 2012, Kim 2008, von Pawel 1999). La maladie est considérée comme sensible si une réponse au traitement initial est observée et que la récurrence a lieu au moins 90 jours après la fin du traitement de 1^{re} intention. La maladie est dite résistante si ce délai est inférieur à 90 jours (Dingemans 2021, Baize 2020). À la progression de la maladie, le traitement consiste également en une chimiothérapie. Pour les patients présentant une maladie sensible aux sels de platine, un retraitement par le doublet de chimiothérapies initial sans immunothérapie est l'option privilégiée par les cliniciens. Pour ceux présentant une maladie résistante aux sels de platine, le topotécan administré par voie intraveineuse est fréquemment utilisé. Le protocole de chimiothérapie CAV (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) est une autre option possible, mais rarement utilisée au Québec, selon les cliniciens consultés. Avec la chimiothérapie actuelle, la médiane de survie globale (SG) des patients atteints d'un CPPC-E est de 7 à 11 mois (Société canadienne du cancer 2020).

Besoin de santé

Chez les patients atteints d'un CPPC-E ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie de 1^{re} intention à base de sels de platine, le pronostic est défavorable et dépend de leur état de santé global, de l'étendue de la maladie et de l'ISCT. Ces patients sont souvent trop affaiblis pour tolérer les traitements actuellement offerts en 2^e intention, ceux-ci étant associés à une toxicité importante, une fréquence d'administration élevée et un faible taux de réponse. Par conséquent, il existe un besoin de nouveaux traitements plus efficaces contre le CPPC-E récidivant tant sensible que résistant aux sels de platine, qui seraient mieux tolérés et dont la fréquence d'administration serait réduite.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude B-005 (Trigo 2020, Subbiah 2020) ainsi que 2 analyses issues de données en contexte de vie réelle (Estrin 2022, Bushunow 2022, Schreeder 2022) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, 3 comparaisons indirectes non publiées fournies par le fabricant ont été appréciées.

Étude B-005

Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, à devis ouvert, sans traitement comparateur et à cohortes multiples. Il a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de la lurbinectédine pour le traitement de 9 différents types de cancers récidivants, y compris le CPPC (n = 105). Pour être admis dans cette cohorte, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, être atteints d'un CPPC confirmé par le pathologiste, avoir reçu au moins 1 protocole de chimiothérapie et présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients pouvaient déjà avoir reçu une immunothérapie, mais ceux dont la maladie avait atteint le SNC étaient exclus de l'étude. La lurbinectédine était administrée par perfusion intraveineuse à la dose de 3,2 mg/m² tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs associés à la lurbinectédine, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la RTO évaluée par les investigateurs selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres secondaires incluent notamment la durée de réponse, le contrôle de la maladie (réponse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

complète, partielle et maladie stable pendant ≥ 4 mois), la survie sans progression (SSP), la SSP à 4 et 6 mois, la SG, la SG à 6 et 12 mois et l'innocuité, évalués par les investigateurs. L'évaluation du paramètre principal et des paramètres secondaires (sauf la SG) par un comité indépendant fait aussi partie des paramètres secondaires. L'analyse des résultats est de nature descriptive.

Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 17,1 mois (15 janvier 2019), sur la population atteinte d'un CPPC récidivant sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude B-005 chez les patients atteints d'un CPPC récidivant (Trigo 2020, Subbiah 2020)

Paramètre d'efficacité ^a	Tous les patients (n = 105)	Patients résistants (ISCT < 90 jours) (n = 45)	Patients sensibles (ISCT \geq 90 jours) (n = 60)	Patients sensibles (ISCT \geq 180 jours) (n = 20) ^b
Réponse tumorale objective (IC95 %) ^{c,d}	35 % (26 à 45)	22 % (11 à 37)	45 % (32 à 58)	60 % (36 à 87)
- Réponse complète	0 %	0 %	0 %	0 %
- Réponse partielle	35 %	22 %	45 %	60 %
Contrôle de la maladie (IC95 %) ^e	69 % (59 à 77)	51 % (36 à 66)	82 % (70 à 91)	95 % (75 à 100)
Durée médiane de la réponse (IC95 %) ^f	(n = 37) 5,3 mois (4,1 à 6,4)	(n = 10) 4,7 mois (2,6 à 5,6)	(n = 27) 6,2 mois (3,5 à 7,3)	(n = 17) 5,5 mois (2,9 à 11,2)
Survie sans progression médiane (IC95 %)	3,5 mois (2,6 à 4,3)	2,6 mois (1,3 à 3,9)	4,6 mois (2,8 à 6,5)	4,6 mois (2,6 à 7,3)
Survie médiane globale (IC95 %)	9,3 mois (6,3 à 11,8)	5,0 mois (4,1 à 6,3)	11,9 mois (9,7 à 16,2)	16,2 mois (9,6 à non atteinte)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ISCT : Intervalle sans chimiothérapie.

a Selon l'investigateur.

b Ces patients sont inclus dans le sous-groupe ISCT 90 jours.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009).

d Paramètre d'évaluation principal.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable durant ≥ 4 mois, déterminée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer).

f Temps écoulé depuis la date de début de la réponse à celle de la progression de la maladie, selon les courbes de l'estimateur de Kaplan-Meier.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de phase II de faible qualité méthodologique et sans comparateur, ce qui ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet. En outre, une étude de phase III comparant la lurbinectépine, seule ou en association avec l'irinotécan, à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (topotécan ou irinotécan) chez des patients atteints d'un CPPC récidivant ([LAGOON](#)) est en cours à la même intention de traitement (fin prévue en 2025), ce qui démontre qu'un essai de meilleure qualité méthodologique est réalisable. De même, l'essai randomisé de phase III ATLANTIS, incluant 615 patients et visant à comparer la lurbinectépine en association avec la doxorubicine par rapport à un traitement au choix de l'investigateur (CAV ou topotécan) chez les patients atteints d'un CPPC qui a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine est publié (Aix 2023).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'absence d'analyse statistique et d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses ajoute de l'incertitude. Les résultats sont considérés comme exploratoires, ce qui en limite la portée.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui peut entraîner un biais de détection pour des paramètres subjectifs tels que l'évaluation de la réponse et l'innocuité. Toutefois, les données d'efficacité évaluées par les investigateurs ont été confirmées par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui réduit le risque de biais de détection.
- Le choix du paramètre d'évaluation principal (RTO selon l'investigateur) est jugé adéquat pour estimer l'activité antitumorale d'un traitement de 2^e intention ou plus dans les études de phase II. Toutefois, d'autres paramètres tels que la durée de la réponse et la SSP renseignent mieux sur les bénéfices cliniques d'un traitement à ce stade de la maladie.
- Les patients présentant une réponse tumorale non confirmée étaient considérés comme des non-répondants, ce qui est adéquat.
- La durée médiane du suivi est considérée comme adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et l'innocuité à court terme.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. Toutefois, le nombre de patients inclus dans certains sous-groupes est faible et ne permet pas de tirer de conclusions.
- L'intervalle entre les imageries est adéquat pour bien observer la progression de la maladie.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits et adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 60 ans, sont majoritairement des hommes (60 %), caucasiens (75 %), avec des antécédents de tabagisme (92 %). La plupart des patients ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 (36 %) ou 1 (56 %). Au moment du diagnostic, le CPPC était de stade limité chez 30 % des patients et de stade étendu chez 70 % des patients. Au début de l'étude, la maladie est résistante aux sels de platine (ISCT < 90 jours) chez 43 % des patients et sensible à ces agents (ISCT ≥ 90 jours) chez 57 % d'entre eux. Tous les patients ont reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et 8 % ont reçu une immunothérapie.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, selon les cliniciens, hormis l'âge médian, inférieur à ce qui s'observe dans la pratique pour le CPPC. Les traitements antérieurs sont comparables à ce qui est administré au Québec, à l'exception de la faible proportion de patients ayant reçu une immunothérapie (8 %). Les patients présentant des métastases cérébrales étaient exclus de l'étude. Ainsi, l'efficacité et l'innocuité de la lurbinectédine ne sont pas documentées en ce qui concerne cette population fréquemment rencontrée en clinique et chez qui le pronostic est très défavorable, selon les cliniciens consultés.
- Faute de comparateur, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative de la lurbinectédine.

Efficacité

Après un suivi médian de 17,1 mois, les résultats montrent que la lurbinectédine entraîne une RTO chez 35 % des patients. Toutefois, les réponses tumorales observées sont toutes partielles, mais elles se maintiennent pendant au moins 6 mois chez 43 % des patients. Quant à la SSP et la SG, les médianes sont de 3,5 et 9,3 mois, respectivement. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies selon l'ISCT révèlent un taux de réponse objective (TRO) et des médianes de SSP et de SG qui semblent inférieurs chez les patients dont la maladie est résistante à la chimiothérapie à base de sels de platine (ISCT < 90 jours),

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

comparativement à ceux observés en présence d'une maladie sensible (ISCT \geq 90 jours). À cet égard, le TRO et la médiane de SG sont plus importants chez les patients ayant un ISCT \geq 180 jours. L'évaluation des paramètres d'efficacité par le comité indépendant est concordante avec celle des investigateurs. L'INESSS est d'avis qu'il est difficile d'apprécier l'ampleur de ces résultats et d'en tirer des conclusions en l'absence de comparateur. Considérant les limites mentionnées précédemment, ces résultats demeurent empreints d'incertitude.

Innocuité

L'innocuité a été évaluée sur l'ensemble de la population d'intérêt, soit les 105 participants atteints d'un CPPC récidivant. Les effets indésirables observés sont principalement de grade 1 ou 2. Ceux de grade 3 ou plus liés à la lurbinectédine sont survenus chez 34 % des patients et la majorité est de nature hématologique. Les plus fréquents (hormis les anomalies liées aux tests de laboratoire) sont la fatigue (7 %), la neutropénie fébrile (5 %) et la pneumonite (2 %). Les anomalies hématologiques de grade 3 ou plus (indépendamment de la causalité) sont la neutropénie (46 %), la lymphopénie (44 %), la leucopénie (29 %), l'anémie (9 %) et la thrombopénie (7 %). Les effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 10 % des patients atteints d'un CPPC; la neutropénie et la neutropénie fébrile ont été les plus fréquents d'entre eux (5 % chacune). Aucun décès lié à la lurbinectédine n'est survenu durant l'étude. Des réductions (26 %) ou des reports (22 %) de doses ont été effectués au cours de l'essai en raison d'effets indésirables liés à la lurbinectédine et notamment dus à des neutropénies. Toutefois, le taux d'abandon dû à des effets indésirables liés à la lurbinectédine est de 2 %.

Données en contexte de vie réelle

Des données, sous forme d'affiches (Estrin, Bushunow, Schreeder), en contexte de vie réelle chez des patients atteints d'un CPPC récidivant et ayant reçu la lurbinectédine après une chimiothérapie à base de sels de platine ont été appréciées.

La 1^{re} analyse, dont les données proviennent de la base de données *Flatiron* des États-Unis, a pour objectif d'évaluer les caractéristiques des patients ainsi que certains paramètres d'efficacité, notamment la SSP, en contexte réel d'utilisation de la lurbinectédine comme traitement de 2^e intention chez des patients atteints d'un CPPC récidivant (Estrin). L'analyse inclut 396 patients ayant reçu la lurbinectédine entre juin 2020 et décembre 2021. Les résultats ont été évalués dans la population totale et chez les patients dont la maladie est sensible aux sels de platine. Les patients sont d'un âge médian de 67 ans, la majorité d'entre eux ont un CPPC de stade étendu (85 %) et ils ont reçu une médiane de 3 cycles de lurbinectédine. Parmi les patients dont le statut ECOG a été rapporté, 29 % avaient un ECOG de 0, 50 % un ECOG de 1 et 20 % un ECOG de 2. La majorité des patients (85 %) avait reçu une immunothérapie combinée à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de 1^{re} intention. Bien que les caractéristiques cliniques diffèrent dans la population en contexte réel de celles de l'étude B-005, l'intervalle de SSP obtenu (2,2 à 2,8 mois) est cohérent avec celui observé dans l'étude B-005.

La 2^e est une analyse préliminaire de l'étude [EMERGE-402](#), étude de phase IV prospective, observationnelle et multicentrique (50 centres au Canada et aux États-Unis) en cours, ayant pour objectif d'évaluer les caractéristiques des patients atteints d'un CPPC récidivant et traités, entre juin 2021 et mai 2022, par la lurbinectédine, ainsi que l'innocuité de cet agent, en contexte réel d'utilisation (Bushunow, Schreeder). Cette analyse préliminaire comporte 42 patients. La lurbinectédine a été administrée comme traitement de 2^e intention chez 40 % des patients et de 3^e intention ou plus chez 60 %

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

des patients. La majorité des patients (59 %) avaient un ISCT \geq 90 jours. Des métastases cérébrales étaient présentes chez 26 % des patients. Tous avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 79 % d'entre eux avaient reçu une immunothérapie combinée à la chimiothérapie. Le traitement par la lurbinectédine était toujours en cours chez 40 % des patients au moment de l'analyse. Peu de patients (14 %) ont subi une réduction de la dose ou un retard d'administration durant le traitement. Des effets indésirables liés à la lurbinectédine (tous grades confondus) ont été rapportés par 38 % des patients, les plus fréquents étant l'anémie (17 %), la neutropénie (12 %) et la fatigue (10 %). Un seul a rapporté un effet indésirable grave de grade 3 lié à la lurbinectédine (élévation des enzymes hépatiques). Parmi les 25 patients ayant arrêté le traitement, seul 1 l'a arrêté en raison de diarrhées. Le profil d'innocuité de la lurbinectédine en contexte réel d'utilisation est cohérent avec celui de l'étude B-005, aucun signal de toxicité nouveau ou inattendu ne s'étant dégagé de cette analyse.

Bien que ces analyses apportent des données supplémentaires sur l'efficacité et l'innocuité de la lurbinectédine en contexte réel et que les résultats soient généralement comparables à ceux de l'étude B-005, il est difficile d'en apprécier l'ampleur et d'en tirer des conclusions en raison des limites méthodologiques, notamment du risque de biais de sélection et de détection.

Comparaisons indirectes

Aucune étude ne compare directement la lurbinectédine aux traitements standards actuels, soit le topotécan ou le protocole CAV en présence d'une maladie résistante, ou le retraitement par le protocole initial carboplatine/cisplatine + étoposide en présence d'une maladie sensible. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis 3 comparaisons indirectes non publiées.

- Une méta-analyse en réseau (MAenR) reposant sur une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) pour évaluer l'efficacité relative et l'innocuité (effets indésirables de nature hématologique de grade 3 ou 4) de la lurbinectédine par rapport aux traitements standards (topotécan intraveineux et carboplatine + étoposide) chez les patients atteints de CPPC récidivant recevant un traitement de 2^e intention.
- Une comparaison indirecte ajustée comparant les patients de l'étude B-005 à un groupe témoin formé à partir de données en contexte réel en Alberta afin d'évaluer l'efficacité relative de la lurbinectédine pour le traitement des patients atteints d'un CPPC récidivant et ayant reçu une chimiothérapie subséquente à base de sels de platine.
- Une comparaison simulée entre agents, visant à faciliter la comparaison indirecte entre la lurbinectédine et le topotécan chez des patients atteints de CPPC ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

La 1^{re} comparaison indirecte a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité relatives de la lurbinectédine par rapport aux traitements standards (topotécan et carboplatine/étoposide) chez des patients atteints d'un CPPC récidivant, pendant ou après un traitement à base de sels de platine. La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée globalement adéquate. Toutefois, celle-ci comporte certaines limites qui incitent à la prudence. Une MAIC a été réalisée dans un 1^{er} temps, suivie d'une MAenR. La MAIC a été réalisée pour lier les patients présentant une maladie sensible aux sels de platine de l'étude B-005 au réseau de patients sensibles ayant reçu le carboplatine + étoposide ou le topotécan comme traitement de 2^e intention à partir de données de patients provenant d'une étude de phase III randomisée de bonne qualité méthodologique (Baize 2020). Des analyses de sensibilité sans égard à la sensibilité aux sels de platine ont aussi été réalisées à partir des données des patients provenant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

d'une étude de phase III randomisée de bonne qualité méthodologique (Eckard 2007), comparant le topotécan oral (non offert au Canada) au topotécan intraveineux comme traitement de 2^e intention, pour lier les patients ayant un CPPC récidivant sensible aux sels de platine de l'étude B-005. Le paramètre d'évaluation principal est la RTO. Le choix des comparateurs utilisés (topotécan intraveineux, carboplatine/étoposide) est adéquat pour le Québec. La méthode du score de propension a été sélectionnée pour ajuster les caractéristiques des patients des études, ce qui est une méthode standard et acceptable. Les facteurs pronostiques utilisés pour les ajustements sont l'âge, le sexe, l'ECOG, le stade, et la sensibilité aux sels de platine; ils sont considérés comme adéquats et suffisants, selon les cliniciens consultés. Toutefois, une attrition élevée variant de 50 à 64 % des patients selon l'étude est observée après l'ajustement, ce qui constitue une source d'incertitudes importante. Le déséquilibre subsistant entre les groupes après les ajustements peut avoir introduit un biais et des incertitudes dans l'interprétation des résultats. Les rapports des risques instantanés (RRI) calculés pour les paramètres d'évaluation ont ensuite été intégrés dans la MAenR pour estimer l'efficacité et l'innocuité relative de la lurbinectédine et d'autres comparateurs. La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne avec un modèle à effets fixes. En raison de la petite taille de l'échantillon, les méthodes permettant de tenir compte de l'hétérogénéité des populations, telles que les modèles de métarégression et à effets aléatoires, n'ont pas pu être utilisées, ce qui constitue une limite à la validité des résultats. Comme il n'y avait pas de boucle fermée dans les réseaux, un test d'incohérence n'a pu être réalisé entre les comparaisons directes et indirectes de la MAenR. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été évaluée dans les études par la méthode de Grambsch et Therneau et par l'inspection visuelle des graphiques. L'hypothèse des risques proportionnels a été retenue pour la SG, mais pas pour la SSP dans les 2 études sélectionnées. Par conséquent, le modèle de Jansen, qui utilise un effet de traitement multidimensionnel comme option à la synthèse des risques constants, a été utilisé pour la SSP. Toutefois, cela constitue une limite de l'analyse et entraîne des incertitudes. Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

La 2^e comparaison indirecte a pour objectif de comparer l'efficacité relative de la lurbinectédine par rapport à un groupe témoin formé à partir de données en contexte réel en Alberta (Canada) chez des patients atteints d'un CPPC récidivant après un traitement à base de sels de platine. Le paramètre d'évaluation principal est la SG. La méthodologie de cette comparaison indirecte comporte certaines limites qui incitent à la prudence. Elle consiste en une analyse rétrospective et descriptive. La création du groupe témoin a été réalisée en 2 étapes. La 1^{re} étape consistait à sélectionner, à partir de bases de données administratives et des dossiers médicaux, des patients ayant reçu un traitement à action générale après un traitement à base de sels de platine (n = 577) parmi ceux ayant reçu un diagnostic de CPPC (peu importe le stade) en Alberta entre 2004 et 2019 (n = 3 721). La 2^e étape consistait à appliquer les critères d'admissibilité pertinents de l'étude B-005 à la population obtenue à la 1^{re} étape afin de générer un groupe témoin pour les analyses subséquentes. Au total, 174 patients (30 %) qui répondaient aux critères d'admissibilité de l'étude B-005 ont été retenus. Un déséquilibre significatif concernant plusieurs caractéristiques de base est observé entre les 2 groupes, ce qui constitue une limite de l'analyse et entraîne des incertitudes. Le traitement subséquent le plus utilisé dans le groupe témoin après la chimiothérapie à base de sels de platine est le doublet de chimiothérapies composé d'un sel de platine et de l'étoposide, ce qui représente un comparateur adéquat pour le Québec. La méthode de standardisation a été utilisée afin d'ajuster les données des patients pour la SG selon le stade au diagnostic initial (limité ou étendu) et l'ISCT (< 90 jours ou ≥ 90 jours), ce qui est adéquat. En raison de la taille limitée de l'échantillon de l'étude B-005 et du groupe témoin, un ajustement en fonction des autres covariables

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

n'a pu être possible, ce qui peut avoir introduit des incertitudes dans l'interprétation des résultats. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer la robustesse des résultats obtenus. Le RRI ajusté en fonction de l'ISCT n'était pas statistiquement différent lorsqu'un appariement direct à la population de l'étude B-005 basée sur l'ISCT était effectué par rapport à un ajustement des résultats en fonction des covariables. Toutefois, il subsiste une incertitude par rapport aux autres covariables.

La 3^e comparaison indirecte a pour objectif de comparer l'efficacité relative de la lurbinectédine à celle du topotécan chez des patients atteints d'un CPPC ayant progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine. Les paramètres d'évaluation sont la SG et la SSP. La méthodologie de cette comparaison indirecte comporte certaines limites qui incitent à la prudence. Le choix du comparateur utilisé aux fins de l'analyse est adéquat pour le Québec. Toutefois, la méthodologie employée pour sélectionner l'étude concernant le comparateur n'a pas été présentée. Les données cliniques sur le comparateur proviennent d'une étude de phase III randomisée de bonne qualité méthodologique comparant l'amrubicin au topotécan comme traitement de 2^e intention chez des patients atteints d'un CPPC récidivant (von Pawel 2014). La comparaison indirecte entre la lurbinectédine et le topotécan est non ancrée en raison de l'absence de comparateur commun entre les 2 études. Ce type de comparaison repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les facteurs confondants pouvant avoir un impact sur les paramètres évalués sont considérés, ce qui est incertain. Les facteurs pronostiques utilisés pour les ajustements sont le sexe, l'âge, l'ECOG, le stade et l'ISCT. Ces caractéristiques ont été jugées pertinentes et complètes. Toutefois, un déséquilibre important est observé entre certaines covariables dans les 2 études, notamment l'ECOG et le stade de la maladie. Les résultats obtenus de cette comparaison indirecte après ajustements des covariables sont statistiquement en faveur de la lurbinectédine pour la SG (gain d'environ 2 mois), mais la SSP demeure comparable entre les 2 agents. Les intervalles de confiance obtenus sont toutefois relativement larges, ce qui témoigne d'un manque de précision et de résultats incertains, en raison notamment de la petite taille d'échantillon de l'étude sur la lurbinectédine.

Dans les 3 comparaisons indirectes, les résultats semblent en faveur de la lurbinectédine comparativement aux traitements standards chez des patients atteints d'un CPPC ayant progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine sur certains paramètres tels que la SG et l'innocuité. Bien que des efforts méthodologiques semblent avoir été faits, les points d'incertitude relevés ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur la seule base de ces données, et ce, dans les 3 comparaisons indirectes. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à la durée de la réponse et la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de la lurbinectédine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés sont d'avis que le besoin de santé n'est pas comblé pour cette population et que des traitements mieux tolérés, plus efficaces et dont la fréquence d'administration est moins

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

contraignante sont nécessaires. Ils estiment que la lurbinectédine serait une option de traitement supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique.

Les cliniciens considèrent que les données d'efficacité obtenues dans l'étude B-005 sont cliniquement intéressantes en 2^e intention de traitement du CPPC-E, cancer dont le pronostic est très sombre. Ils les estiment particulièrement importantes pour les patients dont la maladie est résistante aux sels de platine et pour lesquels les options de traitements sont peu efficaces. Ils jugent que le profil d'innocuité de la lurbinectédine est favorable par rapport à celui des traitements standards et que le rapport entre les risques et les bénéfices est favorable, puisque les effets indésirables peuvent être pris en charge rapidement et efficacement par une réduction ou un report de la dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'un des principaux bénéfices de ce traitement réside dans un nombre réduit de jours d'administration par cycle (1 fois toutes les 3 semaines) par rapport aux autres traitements offerts. Enfin, les cliniciens estiment que les données en contexte réel reflètent leur pratique actuelle concernant la lurbinectédine et que les résultats des comparaisons indirectes sont cohérents avec ceux de l'étude B-005 et leur expérience clinique.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Besoin de santé

- Le CPPC est un cancer agressif. Il représente environ 12 % des cancers du poumon, mais son pronostic est le plus sombre. Environ le tiers des cas de CPPC est détecté au stade étendu; le taux de survie à 5 ans est alors d'environ 3 %. Le risque de développer des métastases cérébrales, difficiles à traiter, est élevé chez ces patients.
- Le traitement de 1^{er} intention du CPPC-E repose sur 4 à 6 cycles de chimiothérapie, généralement composée d'un doublet à base de sels de platine et d'étoposide, avec ou sans immunothérapie (atézolizumab ou durvalumab).
- Le traitement de 2^e intention du CPPC-E consiste en une chimiothérapie. Pour les patients présentant une maladie sensible aux sels de platine, un retraitement par le doublet de chimiothérapies initial est l'option privilégiée par les cliniciens. Pour ceux présentant une maladie résistante aux sels de platines, le topotécan est le plus utilisé.
- Les patients dont le CPPC progresse après un traitement à base de sels de platine sont souvent trop affaiblis pour tolérer les traitements actuellement offerts en 2^e intention, ces derniers étant associés à une grande toxicité, une fréquence d'administration élevée et un faible taux de réponse. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques mieux tolérées pour traiter les patients en 2^e intention, options qui permettraient de réduire la fréquence actuelle d'administration et qui seraient plus efficaces contre le CPPC.

Bénéfices cliniques

- L'étude B-005 est une étude de phase II descriptive et sans comparateur. Le devis ouvert et non comparatif constitue la principale limite.
- Les résultats de l'étude B-005 montrent que la lurbinectédine permet d'obtenir une RTO chez 35 % des patients atteints d'un CPPC récidivant et ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

platine. Les médianes de durée de réponse, de SSP et de SG sont respectivement de 5,3, 3,5 et 9,3 mois. L'ampleur de l'effet est incertaine en l'absence de comparateur.

- Des analyses de sous-groupes exploratoires selon la sensibilité aux sels de platine (maladie résistante : ISCT < 90 jours ou maladie sensible : ISCT ≥ 90 jours) semblent indiquer que la lurbinectépine procure un TRO plus élevé (22 et 45 %) ainsi que des médianes de durée de réponse (4,7 et 6,2 mois), de SSP (2,6 et 4,6 mois) et de SG (5,0 et 11,9 mois) plus longues en présence d'une maladie sensible aux sels de platine.
- L'analyse *post hoc* chez les patients ayant un ISCT ≥ 180 jours va dans le sens d'une activité antitumorale plus importante chez les patients dont la maladie a une sensibilité accrue aux sels de platine (TRO de 60 % et médianes de durée de réponse, de SSP et de SG de 5,5, 4,6 et 16,2 mois, respectivement). L'ensemble de ces analyses reposent sur un petit nombre de patients.
- La lurbinectépine a des effets indésirables, principalement de nature hématologique, liés à la myélosuppression. Selon les cliniciens consultés, le profil d'innocuité de la lurbinectépine est favorable par rapport aux traitements standards. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans les publications analysées.
- Les résultats des analyses en contexte de vie réelle chez des patients atteints d'un CPPC traité par la lurbinectépine en 2^e intention ou plus sont généralement cohérents avec ceux obtenus dans l'étude B-005. Aucun signal contradictoire ne ressort de ces analyses. Ces résultats sont exploratoires et il est difficile d'en tirer des conclusions en raison de la faible qualité méthodologique de ces études.
- Les résultats des comparaisons indirectes évaluant l'efficacité et l'innocuité de la lurbinectépine par rapport aux traitements standards chez des patients atteints d'un CPPC-E ayant progressé après un doublet de chimiothérapies sont incertains en raison de limites méthodologiques importantes. L'efficacité relative de la lurbinectépine par rapport aux traitements utilisés au Québec n'est pas connue.
- Selon les cliniciens consultés, la lurbinectépine représente une nouvelle option de traitement pour les patients atteints d'un CPPC-E récidivant, et ce, particulièrement pour ceux dont la maladie est résistante aux sels de platine, puisqu'ils ont peu d'options de traitement et que celles-ci ont une efficacité modeste.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibérant permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la lurbinectépine n'est pas reconnue pour le traitement du cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) localement avancé (stade III) ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que le faible niveau de preuve, combiné à leur incapacité à se prononcer quant à l'efficacité relative de la lurbinectépine par rapport aux traitements standards en l'absence de données comparatives fiables, génère beaucoup d'incertitudes quant au bénéfice clinique que pourrait procurer la lurbinectépine aux patients atteints d'un CPPC récidivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Bien que les membres adhèrent à l'opinion des cliniciens qui considèrent, en raison de leur expérience, le profil d'innocuité de la lurbinectéline comme favorable par rapport aux traitements standards administrés en 2^e intention ou plus du CPPC et que l'administration de ce médicament semble moins fréquente et moins contraignante que ceux-ci, l'absence de donnée de qualité de vie ne leur permet pas d'accorder un avantage à la lurbinectéline à cet égard en l'absence de données comparatives.
- En dépit d'un besoin de santé important en raison de l'efficacité modeste des traitements actuellement administrés après une chimiothérapie à base de sels de platine, les membres sont d'avis que l'évaluation de la lurbinectéline pour l'indication demandée est prématurée et que les données évaluées sont insuffisantes pour affirmer qu'il pourrait satisfaire ce besoin et procurer un réel avantage comparativement aux traitements standards.
- Les membres sont d'avis qu'il est raisonnable d'attendre les résultats de l'étude de phase III LAGOON, à la même intention de traitement, pour mieux apprécier l'efficacité et l'innocuité relatives de la lurbinectéline.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, et coll.** Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2023;11(1):74-86.
- **American Cancer Society.** 5-year relative survival rates for small cell lung cancer [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
- **Baize N, Monnet I, Greillier L, et coll.** Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1224-33.
- **Bushunow P, Dakhil S, Lammers P, et coll.** EMERGE 402 : Preliminary Real-world Characteristics and Safety of Lurbinectedin in Patients With Small-cell Lung Cancer. Affiche présentée au WCLC, août 2022.
- **Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, et coll.** Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (☆). *Ann Oncol* 2021;32(7):839-53.
- **Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et coll.** Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2086-92.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- **Estrin A, Wand X, Boccuti A, et coll.** Real-world Outcomes of Second-line Patients With Small Cell Lung Cancer Treated With Lurbinectedin. Affiche présentée à l'ESMO en septembre 2022.
- **Hayashi R et Inomata M.** Small cell lung cancer; recent advances of its biology and therapeutic perspective. *Respir Investig* 2022;60(2):197-204.
- **Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi en cancer du poumon. 2023. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/cancer-du-poumon-algorithmes-dinvestigation-de-traitement-et-de-suivi.html>.
- **Kim YH, Goto K, Yoh K, et coll.** Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. *Cancer* 2008;113(9):2518-23.
- **Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, et coll.** What's New in SCLC? A Review. *Neoplasia* 2017;19(10):842-7.
- **Schreeder D., Badin F, Dakhil S, et coll.** EMERGE 402: Real-world Characteristics and Safety of Lurbinectedin in Small Cell Lung Cancer (SCLC). Affiche présentée à l'IASLC, septembre 2022.
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques de survie pour le cancer du poumon à petites cellules. 2020. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/prognosis-and-survival/small-cell->

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

[lung-cancer-survival-statistics#:~:text=Pour%20le%20stade%20limit%C3%A9%20du,%C3%A0%2011%20mois%2C%20avec%20traite ment.](#)

- **Statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques sur le cancer du poumon et des bronches. 2022. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics> (consulté le 24 octobre 2022).
- **Subbiah V, Paz-Ares L, Besse B, et coll.** Antitumor activity of lurbinectedin in second-line small cell lung cancer patients who are candidates for re-challenge with the first-line treatment. *Lung Cancer* 2020;150:90-6.
- **Trigo J, Subbiah V, Besse B, et coll.** Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):645-54.
- **von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et coll.** Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):4012-9.
- **von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et coll.** Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-67.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).