

## **LORBRENA<sup>MC</sup>**

### ***Cancer du poumon non à petites cellules***

#### **Avis transmis au ministre en février 2022**

**Marque de commerce :** Lorbrena

**Dénomination commune :** Lorlatinib

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 25 mg et 100 mg

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lorbrena<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique et présentant un réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

##### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ALK*;
  - et
  - qui n'ont jamais eu d'échec avec un inhibiteur du réarrangement du gène *ALK*;
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

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).

## Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, 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 de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. 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.

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase (ITK) ciblant l'ALK, tout comme le céritinib, le crizotinib, l'alectinib et le brigatinib. Il exerce également une activité inhibitrice sur d'autres kinases comme le proto-oncogène 1 c-ROS (*ROS1*). Contrairement au crizotinib, ce médicament semble avoir le potentiel de traverser la barrière hémato-encéphalique, puisqu'une activité antinéoplasique est observée dans le système nerveux central (SNC). Le lorlatinib est indiqué « en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Lorbrina<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (à l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome) et la première cause de décès par cancer au Canada. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600, au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000, au Canada) (Société canadienne du cancer 2021). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Le réarrangement du gène *ALK* est rare; il est présent chez environ 2 à 5 % des patients atteints d'un CPNPC (Williams 2016). L'absence d'antécédents tabagiques ou un tabagisme léger ainsi que l'âge au diagnostic, d'environ 10 ans inférieur à celui constaté dans les autres types de CPNPC, constituent des caractéristiques particulières de la population touchée (Chia 2014, Shaw 2009).

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).

La survie médiane globale observée à partir du diagnostic de CPNPC ALK+ au stade métastatique est d'environ 7 ans (Pacheco 2019). Il est à noter que des métastases cérébrales sont observées chez 20 à 30 % des patients au diagnostic, ce qui est un facteur de mauvais pronostic (Pacheco).

Le traitement du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, à visée palliative, repose d'abord sur des thérapies ciblées. Le crizotinib et l'alectinib sont inscrits sur les listes des médicaments selon certaines conditions. Le brigatinib a également été inscrit au cours de cette évaluation, lors de la dernière mise à jour des listes en février 2022. L'alectinib et le brigatinib sont les options à privilégier par rapport au crizotinib, car ils sont associés notamment à une augmentation de la survie sans progression (Peters 2017, Camidge 2018). De plus, ils présentent une meilleure capacité de pénétration dans le SNC et, par conséquent, exercent une activité plus importante sur les métastases cérébrales. Bien qu'aucun essai clinique ne les compare directement, les comparaisons indirectes appréciées par l'INESSS indiquent que l'efficacité de l'alectinib est similaire à celle du brigatinib ([INESSS 2021a](#)). Or, puisque l'inscription du brigatinib sur les listes est récente, l'alectinib représente le standard de traitement actuellement. En deuxième intention de traitement, après l'alectinib ou le brigatinib, un traitement systémique constitué d'un doublet de chimiothérapies à base d'un sel de platine combiné avec le pemetrexed est généralement utilisé (INESSS 2021b).

### **Besoin de santé**

La plupart des patients atteints d'un CPNPC ALK+ sont diagnostiqués à un stade avancé. Actuellement, l'alectinib, administré par voie orale, est le traitement standard en première intention. En raison de son efficacité et de son profil d'innocuité favorable, il comble majoritairement le besoin de santé. Toutefois, certains effets indésirables pourraient en limiter la prise. Ainsi, de nouveaux traitements, dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, capables de prévenir ou contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable, sont toujours souhaités pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude CROWN (Shaw 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié 4 méta-analyses en réseau publiées (Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Wang 2021) et une autre, non publiée, soumise par le fabricant.

### Étude CROWN

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celles du crizotinib. Elle a été réalisée sur 296 patients ayant eu un diagnostic de CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie de stade IIIB ou IV confirmée par un examen histologique ou cytologique, au moins une lésion extracrânienne mesurable et un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par un agent anticancéreux à action systémique au stade avancé ou métastatique et présentant des métastases symptomatiques au SNC étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence de métastases cérébrales (oui ou non) et l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique). Les sujets ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le lorlatinib par voie orale à la dose de 100 mg une fois par jour en continu ou le crizotinib par voie orale à la dose de 250 mg 2 fois par jour en continu. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables

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).
--

significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP), évalué par un comité indépendant selon les *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO), le TRO intracrânienne et la durée de la réponse. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSP et la SG ont été testées selon une approche hiérarchisée. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues au protocole pour la SSP. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de la SSP de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CROWN (Shaw 2020)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Lorlatinib (n = 149)	Crizotinib (n = 147)	RRI (IC95 %), RC (IC95 %), valeur p unilatérale
Survie médiane sans progression	Non atteinte	9,3 mois	0,28 <sup>b</sup> (0,19 à 0,41) p < 0,001 <sup>c</sup>
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,72 <sup>b</sup> (0,41 à 1,25)
Survie globale estimée à 12 mois <sup>d</sup>	■ %	■ %	p = nd
Taux de réponse objective <sup>e</sup>	76 %	58 %	2,25 <sup>f</sup> (1,35 à 3,89) p ■ <sup>g</sup>
Durée médiane de la réponse	(n = 113) Non atteinte	(n = 85) 11,0 mois	nd
Taux de réponse objective intracrânienne <sup>h</sup>	(n = 38) 66 %	(n = 40) 20 %	8,41 <sup>f</sup> (2,59 à 27,23) p ■

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés

a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale, après un suivi médian de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib.

b Rapport des risques instantanés.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0081.

d Résultat exprimé en pourcentage de patients

e Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle comme meilleure réponse selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

f Rapport de cotes.

g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

h Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale intracrânienne complète ou partielle selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 modifiés (Long 2012).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, la SSP et la réponse tumorale ont également été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.

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).

- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. De l'avis des experts, les quelques légers déséquilibres observés, notamment au regard du stade de la maladie au moment du diagnostic, sont peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en première intention en limitant la contamination par les traitements subséquents.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 59 ans, 59 % sont des femmes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 dans la majorité (96 %) des cas. La plupart des sujets avaient un CPNPC de stade IV (93 %) et 26 % des patients avaient des métastases cérébrales. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, hormis la forte proportion de patients asiatiques (44 %). Cependant, d'après les experts et selon une analyse présentée au dernier congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (Zhou 2021), il n'est pas attendu que les patients asiatiques répondent au traitement à l'étude différemment de la population caucasienne.
- Bien que le crizotinib ait été adéquat au moment de commencer l'étude, il n'est plus utilisé aujourd'hui à cette intention de traitement. En effet, l'alectinib et le brigatinib sont les options à privilégier selon le plus récent algorithme de l'INESSS (INESSS 2021b) et les lignes directrices (Hanna 2021, NCCN 2021).

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que le lorlatinib prolonge la SSP des patients atteints d'un CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, comparativement au crizotinib. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe lorlatinib (27,5 %), la diminution de 72 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement très importante. Ce bénéfice a été globalement uniforme dans les sous-groupes prédéfinis, indépendamment des caractéristiques de base des patients. Le TRO et le TRO intracrânienne semblent plus importants avec le lorlatinib qu'avec le crizotinib, mais puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est exploratoire. Les données concernant la SG sont immatures (51 décès rapportés); en effet, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Les traitements subséquemment administrés et le fait que les patients du groupe crizotinib puissent recevoir un ITK de l'ALK de deuxième génération pourraient cependant entacher les résultats.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes (100 % pour le groupe lorlatinib contre 99 % pour le groupe crizotinib). Ceux étant le plus souvent rencontrés dans le groupe lorlatinib sont l'hypercholestérolémie (70 % contre 4 %), l'hypertriglycéridémie (64 % contre 6 %), l'œdème (55 % contre 39 %), le gain de poids (38 % contre 13 %), la neuropathie périphérique (34 % contre 15 %) et les effets cognitifs (21 % contre 6 %). Des troubles de l'humeur ont également été rapportés chez 16,1 % des sujets du groupe lorlatinib, contre 4,9 % des sujets du groupe crizotinib. Il est à noter que les effets indésirables sur le SNC, y compris les

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).

troubles cognitifs et de l'humeur, sont plus fréquents dans le groupe lorlatinib que dans le groupe crizotinib; ceux-ci sont majoritairement de grade 1 ou 2. Par ailleurs, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés plus fréquemment dans le groupe lorlatinib (72,5 % contre 55,6 %). Les plus fréquents dans le groupe lorlatinib sont l'hypertriglycéridémie (20 %), l'augmentation de poids (17 %), l'hypercholestérolémie (16 %) et l'hypertension (10 %). Les plus fréquents dans le groupe crizotinib sont des neutropénies (8,2 %) et une baisse du décompte des neutrophiles (7,0 %). De plus, les effets indésirables ont mené à une modification de la dose pour 21 % des sujets du groupe lorlatinib et pour 15 % de ceux du groupe crizotinib. Le pourcentage de patients qui ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables est semblable dans les deux groupes (7 % contre 9 %). Globalement, les cliniciens consultés sont d'avis que les effets indésirables du lorlatinib, y compris ceux sur le SNC, peuvent être pris en charge rapidement et efficacement par une interruption temporaire, une réduction de dose ou l'ajout d'un traitement approprié, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'INESSS considère que le profil d'innocuité du lorlatinib est acceptable pour un traitement à ce stade de la maladie, compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude CROWN. Celle-ci a été évaluée à l'aide de 3 questionnaires reconnus et validés, le *Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30), le *Quality-of-life-Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et l'*EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). À la répartition aléatoire, les scores de santé globale étaient comparables entre les groupes selon le questionnaire QLQ-C30. Les résultats révèlent que les sujets du groupe lorlatinib ont eu une amélioration plus importante de leur qualité de vie globale au fil du temps comparativement aux sujets du groupe crizotinib, mais cette différence n'est pas cliniquement significative. Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la majorité des domaines fonctionnels et différents symptômes répertoriés au questionnaire QLQ-C30. Ainsi, le lorlatinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au crizotinib. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude, de la nature exploratoire de cette analyse et de la diminution considérable dans le temps des patients évaluable, surtout dans le groupe crizotinib.

#### Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib sont l'alectinib, qui représente le traitement standard au Québec, et le brigatinib, qui a été récemment inscrit sur les listes.

#### *Comparaisons indirectes*

En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAeR) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celles d'autres ITK de l'ALK. La comparaison avec le céritinib n'a pas été retenue, car il n'est pas inscrit sur les listes pour cette intention de traitement. La comparaison avec l'ensartinib n'a pas été retenue non plus, car il ne détient pas d'avis de conformité au Canada.

Les données cliniques sont tirées des études CROWN (Shaw), ALTA-1L (Camidge 2018, 2020 et 2021), ALEX (Peters 2017, Camidge 2019, Mok 2020), ALESIA (Zhou 2019) et J-ALEX (Hida 2017, Nakagawa 2020, Yoshiyoka 2021), soit des essais de phase III à répartition aléatoire et sans insu. Toutes ces études comparent les ITK de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations au crizotinib, ce qui permet d'ancrer la

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).

comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SSP, le délai de la progression intracrânienne, le TRO, le TRO intracrânienne et la SG. L'analyse comparative de l'innocuité était basée sur la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus, ainsi que sur le taux d'abandons liés aux effets indésirables.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est acceptable et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats et le devis, ce qui est adéquat
- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne, avec un modèle à effet fixe et un modèle à effet aléatoire, est jugée adéquate.
- La présence d'hétérogénéité dans les études portant sur l'alectinib n'a pas été vérifiée, ce qui constitue une limite. Toutefois, la posologie de l'alectinib étant différente entre les études ALEX et ALESIA (600 mg 2 fois par jour) et l'étude J-ALEX (300 mg 2 fois par jour), les comparaisons avec le lorlatinib ont été effectuées avec les 2 dosages de façon distinctive. Seule la comparaison avec l'alectinib 600 mg, qui correspond à la dose usuelle, est retenue.
- Les caractéristiques des populations ont été examinées à l'aide d'un format tabulaire. Plusieurs variations ont été relevées, notamment concernant la présence ou non de métastases cérébrales à la répartition aléatoire, facteur pronostique important, ou encore l'inclusion de patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure. Aucun ajustement n'a été apporté. Dans certains cas, des analyses de sensibilité ont été réalisées.
- Dans certaines études retenues, la SG était un paramètre exploratoire en raison de l'analyse statistique selon la séquence hiérarchisée. Les résultats sont également immatures dans toutes les études, ce qui rend l'interprétation de ce paramètre incertaine. Notons également que le *crossover* était permis uniquement dans les études ALTA-1L et J-ALEX et le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est assez différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la SG.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 12 à 37 mois entre les études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de cette MAenR indiquent que pour la SSP, le lorlatinib est d'efficacité supérieure à l'alectinib à la dose de 600 mg, ainsi qu'au brigatinib. Quant aux autres paramètres comme le TRO, le TRO intracrânienne et la SG, les résultats indiquent que le lorlatinib ne se distingue pas de l'alectinib, ni du brigatinib. En ce qui concerne l'innocuité, le lorlatinib cause davantage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que l'alectinib à la dose de 600 mg, mais il ne se distingue pas du brigatinib. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à la qualité de vie comparative, car celle-ci n'a pas été évaluée.

D'autres MAenR ont également été appréciées (Ando, Chuang, Ma, Wang). Globalement, leur méthodologie est aussi jugée adéquate et leur stratégie de recherche est mieux détaillée que celle soumise par le fabricant. Une analyse systématique de la qualité des études incluses a été réalisée et le risque de biais pour chacune a été jugé somme toute faible. L'hétérogénéité a été vérifiée entre les études ALEX, J-ALEX et ALESIA et considérée comme importante pour certains paramètres (Ando,

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).

Chuang). Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont semblables à ceux retenus par le fabricant. Des scores SUCRA ont été calculés, ces derniers permettant de déterminer le meilleur traitement pour réduire le risque de survenue de l'événement évalué. Il est rassurant de constater que les résultats, présentés dans le tableau suivant corroborent, dans l'ensemble, ceux de la première comparaison indirecte non publiée.

**Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité des comparaisons indirectes publiées (Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Wang 2021)**

Paramètre évalué	Ando 2021	Chuang 2021	Ma 2021	Wang 2021
<b>SURVIE SANS PROGRESSION</b>	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)
Lorlatinib c. alectinib 600 mg <sup>a</sup>	nd	0,68 (0,42-1,08)	0,68 (0,23-2,12)	nd
Lorlatinib c. brigatinib <sup>b</sup>	0,57 (0,33-1,00)	0,57 (0,34-0,95)	0,57 (0,16-2,05)	0,57 (0,34-0,95)
<b>SURVIE GLOBALE</b>	RRI (ICr95 %)		RRI (ICr95 %)	
Lorlatinib c. alectinib 600 mg <sup>a</sup>	1,18 (0,59-2,35)	nd	1,06 (0,44-2,60)	nd
Lorlatinib c. brigatinib <sup>b</sup>	0,74 (0,31-1,76)	nd	0,77 (0,31-1,98)	nd
<b>EFFETS INDÉSIRABLES GRADE ≥ 3</b>	RR (ICr95 %)	RR (ICr95 %)	RC (ICr95 %)	
Lorlatinib c. alectinib 600 mg <sup>a</sup>	nd	1,62 (1,24-2,12)	3,46 (0,35-38,24)	nd
Lorlatinib c. brigatinib <sup>b</sup>	1,18 (0,90-1,54)	1,07 (0,84-1,37)	1,67 (0,12-24,25)	nd

c. : Comparativement à; ICr95 % : Intervalle de crédibilité à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RR : Rapport de risque; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Comparaisons effectuées à partir des résultats des études ALEX et ALESIA.

b Comparaisons effectuées à partir des résultats de l'étude ALTA-1L.

En conclusion, malgré les limites énoncées, la cohérence globale de l'ensemble des résultats des comparaisons indirectes analysées, publiées ou non, permet à l'INESSS de conclure que le lorlatinib a une efficacité comparable à celle des autres ITK de l'ALK de 2<sup>e</sup> génération évalués en première intention du CPNPC ALK+, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. De plus, quoique différentiel, il considère que le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable entre les différents ITK. Toutefois, une nuance doit être apportée, puisque ces comparaisons ne permettent pas de bien prendre en compte l'impact réel sur les patients des effets indésirables du lorlatinib sur le SNC.

**Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du lorlatinib, l'INESSS n'a reçu aucune communication 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.

Actuellement, en première intention, le besoin de santé des patients est assez bien comblé par l'alectinib. Toutefois, malgré les avancés qu'a permises l'utilisation des ITK de 2<sup>e</sup> génération, une résistance aux médicaments et une progression de la maladie surviennent inévitablement. Ainsi, les cliniciens rappellent que l'arrivée de nouveaux médicaments, qui permettraient notamment de retarder l'apparition de résistance et dont l'innocuité serait favorable, est toujours souhaitée.

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).



Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude CROWN démontrent que le lorlatinib retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+ par rapport au crizotinib. De plus, ils soulignent que le lorlatinib semble particulièrement efficace pour retarder la progression intracrânienne, qui est redoutée chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+. Certains cliniciens considèrent que cette importante efficacité intracrânienne pourrait distinguer le lorlatinib des autres ITK, mais l'expérience clinique et d'éventuelles données plus matures de l'étude CROWN sont nécessaires pour confirmer cette impression. Également, le fait que le lorlatinib possède un spectre d'activité plus large contre les mutations de résistances aux ITK rend cette molécule attrayante pour certains cliniciens quant à son utilisation en première intention de traitement, car cela pourrait contribuer à les prévenir.

Certains cliniciens estiment que la plupart des effets indésirables sont gérables, bien que le profil d'innocuité du lorlatinib soit particulier compte tenu de la présence d'effets sur le SNC et de dyslipidémies. À ce sujet, le suivi de l'hypercholestérolémie serait effectué de façon systématique et une médication appropriée pourrait être amorcée par l'équipe traitante, le cas échéant. Considérant que la hausse des taux sanguins de cholestérol peut parfois être importante, les patients pourraient également être sélectionnés pour recevoir le lorlatinib en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires qu'ils présentent. En revanche, pour certains cliniciens, les effets indésirables les plus préoccupants et marquants sont les effets sur le SNC, car, bien qu'ils soient généralement de bas grades, ils peuvent être assez fréquents, très dérangeants et affecter le quotidien des patients et de leur famille. De leur expérience, ces effets sur le SNC se manifestent de diverses façons, par exemple par de la confusion, des troubles de la concentration, ou encore une altération de l'humeur. Habituellement, ces effets sont rapidement perceptibles par les patients eux-mêmes ou leurs proches, et peuvent alors être pris en charge, notamment par un arrêt temporaire ou définitif de la médication. Cela permet le plus souvent de renverser l'effet. Des cliniciens affirment que ces effets indésirables sont probablement liés à la forte pénétration du lorlatinib dans le SNC, ce qui, en contrepartie, le rend très efficace. Selon certains, c'est justement cette activité intracrânienne très importante du lorlatinib qui fait que, malgré le potentiel d'effets indésirables cognitifs, globalement, les bénéfices de son utilisation surpassent les risques.

Par ailleurs, les cliniciens sont d'avis que les comparaisons indirectes appréciées permettent de reconnaître au lorlatinib une efficacité comparable à celles de l'alectinib et du brigatinib, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. En outre, bien que les effets indésirables sur le SNC ne soient pas adéquatement pris en compte dans ces comparaisons, la majorité des cliniciens considèrent que le fardeau d'effets indésirables est globalement similaire. Une incertitude demeure quant à la qualité de vie comparative, mais les cliniciens présument qu'en raison des constats émis sur l'efficacité et l'innocuité comparatives, la qualité de vie des patients traités par ces derniers serait semblable. Tous ces éléments font que le lorlatinib pourrait, selon eux, être une option supplémentaire de traitement en première intention, pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+. Certains cliniciens estiment toutefois que l'alectinib demeurera le traitement standard, considérant les données d'efficacité à long terme, leur plus grande expérience de ce médicament et son profil d'innocuité favorable et bien connu. Le lorlatinib pourrait être priorisé dans certains cas, par exemple en présence de métastases cérébrales ou en cas d'intolérance à l'alectinib.

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).

## Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Un réarrangement du gène *ALK* est présent chez environ 2 à 5 % des CPNPC. Actuellement, en première intention, les patients ayant un CPNPC ALK+ sont traités par l'alectinib.
- Le besoin de santé est présentement majoritairement comblé. Cependant, il existe toujours un besoin de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, notamment sur le SNC, capables de prévenir ou de contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur l'étude CROWN et des comparaisons indirectes, toutes de bonne qualité méthodologique.
- L'étude CROWN, essai de phase III à répartition aléatoire, montre que le lorlatinib prolonge la SSP comparativement au crizotinib, option de traitement qui n'est plus préconisée dans la pratique clinique actuelle. Le lorlatinib semble procurer également de meilleurs TRO et TRO intracrânienne et tous ces résultats sont cliniquement très importants. Les données de survie globale sont immatures.
- Le profil d'innocuité révèle des effets indésirables particuliers du lorlatinib, comme des dyslipidémies et des effets sur le SNC. Alors que la plupart des effets indésirables ne suscitent pas d'inquiétude, les effets sur le SNC sont plus préoccupants, car ils sont assez fréquents et peuvent être très dérangeants pour les patients et leur famille. En outre, l'analyse de qualité de vie présente des limites et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.
- Les comparaisons indirectes montrent que le lorlatinib a une efficacité et une innocuité comparables à celles de l'alectinib et du brigatinib. Une nuance doit cependant être apportée, puisque les effets sur le SNC associés au lorlatinib ne sont pas adéquatement pris en compte par ces comparaisons.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le lorlatinib représente une option de traitement supplémentaire très intéressante en première intention du CPNPC ALK+.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du lorlatinib est reconnue pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres jugent que l'étude CROWN est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du lorlatinib par rapport au crizotinib, notamment en termes de survie sans progression. Cependant, ce dernier ne représente plus le traitement préconisé dans la pratique clinique actuelle.
- Le lorlatinib a un profil d'innocuité globalement jugé acceptable. Toutefois, la possibilité d'effets indésirables sur le système nerveux central est préoccupante, puisque ceux-ci peuvent être dérangeants pour les patients et leur famille.
- En comparaison de l'alectinib et du brigatinib, l'efficacité du lorlatinib a été jugée similaire

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).

et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables apparaît globalement similaire aux yeux des membres, malgré une certaine nuance apportée considérant la présence des effets sur le système nerveux central. En l'absence de données comparatives sur la qualité de vie, une incertitude demeure pour ce paramètre.

- Le lorlatinib représente une option de traitement supplémentaire. Il pourrait répondre à un certain besoin de santé chez les patients qui présentent, par exemple, une intolérance à l'alectinib et au brigatinib, en raison de leur profil d'innocuité différentiel.

#### JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti (PVG) de Lorbrena<sup>MC</sup> et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CPNPC ALK+ figurent dans le tableau suivant.

#### Coûts d'acquisition de Lorbrena<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours <sup>c</sup>
Lorlatinib Lorbrena <sup>MC</sup>	100 mg 1 fois par jour	337,33 \$/Co. 100 mg 112,43 \$/Co. 25 mg	9 445 \$
Alectinib Alecensaro <sup>MC</sup>	600 mg 2 fois par jour	42,17 \$/Caps. 150 mg	9 445 \$
Crizotinib Xalkor <sup>MC</sup>	250 mg 2 fois par jour	130,00 \$/Caps. 250 mg 130,00 \$/Caps. 200 mg	7 280 \$
Brigatinib Alunbrig <sup>MC</sup>	90 mg 1 fois par jour pendant les 7 premiers jours puis 180 mg 1 fois par jour	112,32 \$/Co. 30 mg 336,96 \$/Co. 90 mg 336,96 \$/Co. 180 mg	9 435 \$

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2021).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du lorlatinib comparativement à l'alectinib, au brigatinib et au crizotinib, pour le traitement du CPNPC ALK+. Cette analyse se base sur le modèle de survie partitionnée à 4 états de santé. L'analyse s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CROWN ainsi que sur la MAeR précitée soumise par le fabricant.

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment à l'égard des comparateurs retenus. Toutefois, selon sa propre interprétation découlant de l'analyse des résultats des différentes MAeR, l'INESSS reconnaît plutôt une efficacité et une innocuité similaires entre l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib. Pour cette raison, une analyse de minimisation des coûts est plutôt retenue, dans laquelle seule une comparaison par rapport à l'alectinib et au brigatinib est réalisée. En effet, selon les experts consultés, le crizotinib n'est plus un standard de soin de première intention. Dans cette analyse, les coûts d'acquisition en médicament considérés tiennent

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).

compte des données d’ajustement et d’espacement des doses observées au sein des études CROWN, ALEX et ALTA-1L afin de tenir compte de la gestion des effets indésirables. L’INESSS a conservé les intensités relatives de dose retenues par le fabricant, soit de 94,6 % pour le lorlatinib et de 95,6 % pour l’alectinib. Pour le brigatinib, ces estimations sont plutôt issues d’une précédente évaluation ([INESSS 2018](#)), laquelle considérait que ■ % des patients reçoivent une dose 180 mg, ■ % une dose de 120 mg, ■ % une dose de 90 mg et ■ % une dose de 60 mg. Les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste ont également été considérés.

**Résultats de l’analyse de minimisation des coûts comparant le lorlatinib à l’alectinib et au brigatinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif (INESSS)**

Médicament	Lorlatinib	Alectinib	Brigatinib
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
Coût moyen annuel d’acquisition en médicament	123 960 \$	118 516 \$	127 137 \$

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*.

- a Les estimations incluent les coûts d’acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte des interruptions temporaires et réductions de doses requises pour la gestion des effets indésirables.

Il ressort de cette analyse que le coût moyen de traitement annuel par le lorlatinib est inférieur (3 177 \$, -2,5 %) à celui du brigatinib, mais supérieur (5 444 \$, +4,6 %) à celui de l’alectinib. Ces différentiels s’expliquent principalement par la considération des interruptions temporaires et des réductions de doses, mais aussi par le fait que le prix par milligramme des différents teneurs de ces médicaments peut être variable. À titre d’illustration, une dose quotidienne de 100 mg ou de 75 mg de lorlatinib a le même coût de traitement. Pour l’alectinib, son coût est réduit de manière proportionnelle à l’ajustement à la baisse de la dose. Enfin, pour le brigatinib, la dose quotidienne de 120 mg, ciblée lors d’un premier ajustement à la baisse, est d’un coût supérieur à celui de la dose recommandée de 180 mg.

Notons qu’en raison de la récente inscription du brigatinib, l’alectinib occupe présentement l’entièreté du marché. Rappelons enfin que ces deux médicaments avaient été jugés non efficaces ([INESSS 2018](#)). Ils ont par la suite fait l’objet d’une entente d’inscription confidentielle.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

**Test compagnon**

Dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, il figure des analyses permettant la détection des réarrangements du gène *ALK* pour les CPNPC. La présence d’un réarrangement du gène *ALK* est vérifiée par immunohistochimie (IHC). La technique d’hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est par la suite utilisée afin de confirmer, si requis, la présence d’un réarrangement détecté au préalable par IHC. Le laboratoire d’anatomopathologie et de cytologie de l’Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec ainsi que les laboratoires de pathologie du Centre hospitalier de l’Université de Montréal, du Centre universitaire de l’Université McGill et de l’Hôpital Général Juif sont désignés pour réaliser cette procédure. Il n’est pas attendu que l’inscription du lorlatinib augmente le volume de ces analyses biomédicales.

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).

## Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes du lorlatinib pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC ALK+, localement avancé ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)		
	Fabricant	INESSS	
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>			
Prévalence de cancer du poumon	0,16 %	s. o.	
Proportion de cancers du poumon de type CPNPC et ALK-positif, respectivement	■ et ■ %	s. o.	
Proportion de patients, selon le stade au moment du diagnostic, qui ont une récurrence métastatique en 5 ans (stades I à IV, respectivement)	■, ■, ■ et ■ %	s. o.	
Facteur d'attrition, selon la cause <sup>a</sup>	■ à ■ %	s. o.	
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	■ %	s. o.	
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	27, 28 et 28 <sup>b</sup>	
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>			
Parts de marché du lorlatinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	17, 22 et 32 %	
Principale provenance de ces parts de marché	Alectinib	Alectinib	
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration au début de l'année	Intégration graduelle au cours de l'année	
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>			
Durée de traitement	Lorlatinib	■ jours	745 jours
	Alectinib	■ jours	745 jours
	Brigatinib	■ jours	745 jours
	Crizotinib	■ jours	s. o.
Test compagnon (valeur pondérée)	■ \$	Non inclus	
Coût moyen par personne traitée	Lorlatinib	■ \$	252 676 \$
	Alectinib	■ \$	241 647 \$
	Brigatinib	■ \$	259 134 \$
	Crizotinib	■ \$	s. o.

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; s. o. : Sans objet.

a Les causes retenues sont : condition du patient trop avancée, traitement interrompu pour cause d'effets indésirables, patient participant à un essai clinique ou patient refusant le traitement.

b Ces estimations sont basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ concernant l'alectinib sur la période d'échelonnant de février 2019 à décembre 2021.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ.

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).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK+, localement avancé ou métastatique. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS retient plutôt l'utilisation des données médico-administratives pour estimer la population admissible. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Parts de marché : Selon le fabricant, le lorlatinib irait chercher [REDACTED] du marché à 3 ans. Toutefois, selon les experts consultés, l'alectinib demeurerait toujours l'option privilégiée par les cliniciens en cas d'inscription du lorlatinib sur les listes, en raison, notamment, de son profil d'innocuité. En cohérence avec son évaluation du brigatinib, l'INESSS retient donc des parts de marché de 17, 22 et 32 % sur 3 ans. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Intégration des patients dans l'analyse : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients amorcent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'incidence des nouveaux cas qui surviendraient tout au long de l'année, l'INESSS les a plutôt intégrés graduellement. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : Le fabricant a utilisé la SSP médiane des études ALTA-1L, CROWN et ALEX afin de l'estimer. Sur la base d'une efficacité similaire entre l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib, une durée moyenne identique est plutôt retenue par l'INESSS. Celle-ci est par ailleurs estimée à partir son analyse pharmacoéconomique. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

#### Impacts budgétaires de l'inscription de Lorbrena<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT<sup>a</sup></b>				
RAMQ	303 772 \$	830 459 \$	1 457 187 \$	2 591 418 \$
Nombre de personnes	5	10	17	17 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	13 340 \$	36 470 \$	70 239 \$	120 049 \$
RAMQ <sup>d</sup>	58 004 \$	91 179 \$	134 477 \$	283 660 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			57 120 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			187 174 \$

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Cette analyse tient aussi compte de la récente inscription du brigatinib sur la *Liste des médicaments*. Des parts de marchés de 10, 15 et 20 % ont été considérées pour le lorlatinib et le brigatinib, alors que l'alectinib conserve le reste du marché.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 50 % des parts de marché du lorlatinib (9, 11 et 16 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 50 % des parts de marché du lorlatinib (26, 33 et 48 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 120 049 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du lorlatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités. En tenant compte de la récente

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).

inscription du brigatinib sur la *Liste des médicaments*, d'un partage en parts égales des parts de marché entre le brigatinib et le lorlatinib, celles-ci provenant de l'alectinib, des coûts de 283 660 \$ sont plutôt à prévoir sur le budget de la RAMQ.

#### **PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

#### **Valeur thérapeutique**

- Bien que le besoin de santé soit majoritairement comblé, il existe toujours un besoin de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, capables de prévenir ou contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable.
- L'étude CROWN, un essai de phase III à répartition aléatoire, montre que le lorlatinib prolonge la SSP comparativement au crizotinib, option de traitement qui n'est plus préconisée dans la pratique clinique actuelle. Le profil d'innocuité révèle des effets indésirables particuliers du lorlatinib, comme des dyslipidémies et des effets sur le SNC. Alors que la plupart des effets indésirables ne suscitent pas d'inquiétude, les effets sur le SNC sont assez fréquents et peuvent être très dérangeants pour les patients et leur famille.
- Les comparaisons indirectes montrent que le lorlatinib a une efficacité et une innocuité comparables à celle de l'alectinib et du brigatinib. Cependant, les effets sur le système nerveux central liés au lorlatinib ne sont pas pris en compte adéquatement dans ces comparaisons.

#### **Effets sur la santé de la population**

- Le test compagnon qui permet la détection des réarrangements du gène *ALK* est inscrit au Répertoire et déjà réalisé dans les centres désignés actuellement. Aucune augmentation du volume n'est attendue.

#### **Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité**

- Le prix de vente garanti d'un comprimé de 100 mg et de 25 mg de lorlatinib est de 337,33 \$ et de 112,53 \$, respectivement. Son coût d'acquisition mensuel, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg, est de 9 445 \$. Il est identique à celui de l'alectinib, mais supérieur (10 \$) à celui du brigatinib.
- Le coût de traitement annuel du lorlatinib, en tenant compte des interruptions temporaires et des réductions de doses, est inférieur (3 177 \$, -2,5 %) à celui du brigatinib, mais supérieur (5 444 \$, +4,6 %) à celui de l'alectinib, et ce, pour des bénéfices de santé comparables.

#### **Fardeau budgétaire**

- L'inscription du lorlatinib engendrerait des coûts de 120 049 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 17 patients. En tenant compte de l'inscription récente du brigatinib, des dépenses de 283 660 \$ seraient plutôt attendues.

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).

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Lorbrena<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

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

#### Motifs de la position unanime

- Comparativement au crizotinib, les membres sont d'avis que le lorlatinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, notamment en termes de survie sans progression. Bien que le lorlatinib a des effets indésirables sur le système nerveux central, ils considèrent que son profil d'innocuité est acceptable.
- Comparativement à l'alectinib et au brigatinib, le lorlatinib semble avoir une efficacité similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, son fardeau d'effets indésirables est globalement similaire.
- Les membres considèrent que le lorlatinib est une option de traitement supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certains patients atteints d'un CPNPC ALK+.
- Le lorlatinib ne constitue pas une option de traitement efficiente aux yeux des membres. Ses bénéfices de santé étant comparables à ceux de l'alectinib, son coût supplémentaire en raison de l'ajustement à la baisse des doses ne peut être justifié. De plus, l'alectinib avait été jugé comme une option de traitement non efficiente lors de son évaluation. La considération du brigatinib dans l'équation, malgré son coût inférieur, ne modifie pas leurs constats. Une réduction du prix plus importante que celle de l'alectinib est donc attendue.
- Le traitement d'une vingtaine de personnes engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du lorlatinib pour le traitement du CPNPC ALK+ constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

##### Alecensaro<sup>MC</sup> (alectinib)

L'indication reconnue du brigatinib ainsi que celle recommandée pour le lorlatinib autorisent le remboursement aux personnes ayant reçu quelques cycles de chimiothérapie, en attendant le résultat du test de détection du réarrangement du gène *ALK*. Cela n'est pas le cas pour l'indication de l'alectinib. Bien que les sujets inclus dans les études ALEX (alectinib) et CROWN (lorlatinib) n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure, il demeure raisonnable de ne pas restreindre l'accès à ces traitements dans de telles circonstances. Ainsi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue comme suit :

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).



- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, non résecable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ALK*;
  - et
  - **qui n'ont jamais eu d'échec avec un inhibiteur du réarrangement du gène *ALK*;**
  - et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ando K, Manabe R, Kishino Y, et coll.** Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(15):3704.
- **Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, et coll.** Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014;6:423-32.
- **Chuang CH, Chen HL, Chang HM, et coll.** Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8).
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf>
- **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;45:228-47.
- **Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et coll.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39:1040-91.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Alunbrig<sup>MC</sup> – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2021a. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2021/Alunbrig\\_2021\\_04.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2021/Alunbrig_2021_04.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithmes : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc: INESSS et GEOQ; 2021b.
- **Long GV, Trefzer U, Davies MA, et coll.** Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
- **Ma HC, Liu YH, Ding KL, et coll.** Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer* 2021;21(1):1278.
- **Pacheco JM, Gao D, Smith D, et coll.** Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(4):691-700.
- **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et coll.** Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
- **Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et coll.** First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29.

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).

- **Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et coll.** Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4247-53.
- **Wang L, Sheng Z, Zhang J, et coll.** Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother* 2021:1-10.
- **Williams AS, Greer W, Bethune D, et coll.** ALK+ lung adenocarcinoma in never smokers and long-term ex-smokers: Prevalence and detection by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch* 2016;469(5):533-40.
- **Zhou Q, Kim HR, Chang GC, et coll.** First-line lorlatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer: Asian subgroup analysis of CROWN. Congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. Disponible à : <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904032-1>

*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).