

XALKORI^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules Avis transmis à la ministre en septembre 2019

Marque de commerce : Xalkori Dénomination commune : Crizotinib

Fabricant: Pfizer **Forme**: Capsule

Teneurs: 200 mg et 250 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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Xalkori^{MC} pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique ROS1-positif (ROS1+), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostic compagnon;
- 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 ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un réarrangement du gène ROS1;
 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 confirmée par imagerie.

À l'intention du public

Le crizotinib (Xalkori^{MC}) est un traitement ciblé pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique qui présente un réarrangement du gène ROS1. Cette caractéristique rare se retrouve chez environ 1 à 2 % des patients. À ce stade de la maladie, le traitement vise à ralentir la progression de la maladie et à maintenir la qualité de vie, mais ne permet pas de la guérir. Actuellement, les patients reçoivent une chimiothérapie ou une immunothérapie.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du crizotinib repose sur trois petites études non comparatives. Le pourcentage de patients qui obtiennent une réponse tumorale est important et la durée de la réponse est prolongée. Les résultats sont similaires entre les études. Les principaux effets indésirables sont des troubles visuels, de la diarrhée et des nausées. Ceux-ci peuvent être gérés par des diminutions des doses ou des traitements de soutien. Le crizotinib est une nouvelle option de traitement pour ces patients et répondrait à un besoin de santé.

Le coût de traitement de Xalkori^{MC} est élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) peut difficilement être évalué compte tenu de la pauvreté des données cliniques comparatives disponibles par rapport aux chimiothérapies actuellement utilisées. Par ailleurs, il est estimé qu'au cours des trois premières années suivant son inscription, son remboursement entraînerait des dépenses d'environ 2,3 millions de dollars sur le budget de la RAMQ pour le traitement de 45 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser Xalkori^{MC}, à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue, que le test diagnostic compagnon soit disponible et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres aspects prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif de première génération de la tyrosine kinase (ITK) ROS1 (proto-oncogène 1 c-ROS), ALK (kinase du lymphome anaplasique) et MET (proto-oncogènes c-MET). Le crizotinib agit en inhibant de façon compétitive la fixation de l'ATP (adénosine triphosphate) au site de liaison de la tyrosine kinase, ce qui inactive sa cible (ALK, ROS1 ou MET) et entraîne l'apoptose des

cellules tumorales. Il s'administre par voie orale et pénètre peu au niveau de système nerveux central. Il est indiqué « en monothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ROS1-positif. » Il s'agit de la première évaluation de Xalkori^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 85 % des cancers du poumon. Le taux de survie à 5 ans est de 17 %, tous stades confondus. Le réarrangement ROS1 est rare; environ 1 à 2 % des tumeurs le présente. Le CPNCP ROS1+ est plus fréquent, chez des patients plus jeunes, non-fumeurs et dont le cancer est d'histologie adénocarcinome, que d'autres types de cancer du poumon (Domblides 2017, Takeuchi 2012, Lin 2017, Joshi 2019). L'évolution naturelle et le pronostic du CPNPC ROS1+ sont peu documentés, tout comme l'efficacité des traitements actuels. Toutefois, ces patients semblent avoir un meilleur pronostic que ceux atteints d'autres sous-types de CPNPC (Joshi, Gandhi 2018, Mazieres 2018, Lim 2017).

Au Québec, la recherche de cette anomalie génétique n'est pas d'emblée effectuée chez tous les patients ayant un CPNPC puisqu'elle n'est pas introduite dans le <u>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</u>. Puisque le statut ROS1 n'est pas connu pour l'ensemble des patients dès le diagnostic, il est possible que certains patients reçoivent une immunothérapie ou une chimiothérapie. Au Québec, la majorité des patients connus ROS1+ couverts par la RAMQ reçoivent le crizotinib dans le cadre de la mesure du patient d'exception ou peuvent être recrutés dans un protocole de recherche clinique. Ce médicament est actuellement la seule thérapie ciblée indiquée au Canada pour le CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études EUCROSS (Michels juin 2019 et Michels juillet 2019), PROFILE 1001 (Shaw 2014 et 2019) et OxOnc (Wu 2018) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude EUCROSS

L'étude EUCROSS est un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Les 34 sujets inclus dans l'étude devaient notamment avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2, ne devaient pas avoir reçu de traitement ciblant le réarrangement ALK ou ROS1, ni avoir des métastases cérébrales symptomatiques. Le crizotinib était administré par voie orale à raison d'une dose biquotidienne de 250 mg. À la progression de la maladie, le traitement pouvait être poursuivi à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice était anticipé. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). L'hypothèse nulle est une RTO inférieure ou égale à 20 %. Les principaux résultats de l'analyse per protocole, obtenus après un suivi médian de

20,6 mois, sont présentés dans le tableau suivant. Cette analyse porte sur les 30 patients ayant au moins une évaluation valide après le recrutement et n'ayant pas de déviations majeures au protocole.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude EUCROSS (Michels juillet 2019)

Danama kun di affina siké	Crizotinib n = 30 ^a		
Paramètre d'efficacité	Évaluation selon les investigateurs (IC95 %)	Évaluation selon le comité indépendant (IC95 %)	
Réponse tumorale objective ^b	70,0 % (50,6 à 85,3)	73,3 % (54,1 à 87,7)	
Réponse complète	0 % (nd)	0 % (nd)	
Réponse partielle	70,0 % (nd)	73,3 % (nd)	
Durée médiane de réponse	19,0 mois (9,1 à non atteinte) ^c	19,0 mois (8,3 à non atteinte) ^d	
Survie sans progression	20,0 mois (10,1 à non atteinte)	20,0 mois (9,6 à non atteinte)	

IC95%: Intervalle de confiance à 95 %; nd: Non disponible.

- a Selon l'analyse per protocole.
- b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).
- c Évaluée sur 21 sujets.
- d Évaluée sur 22 sujets.

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

- Bien qu'il s'agisse d'une étude de phase II, soit de faible niveau de preuve, la qualité méthodologique est bonne. Il y a peu de déviations majeures au protocole et aucune perte au suivi.
- L'absence de comparateur ne permet pas d'évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant moins que l'efficacité des traitements alternatifs est peu documentée dans la littérature. Cependant, les experts mentionnent qu'il aurait été difficile de réaliser une étude comparative, en raison de la faible prévalence de ce type de cancer.
- Le nombre de sujets inclus est considéré comme petit. Cela s'explique par la rareté de la maladie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients sont d'un âge médian de 56 ans, 68 % sont non-fumeurs, 91 % ont un adénocarcinome et 21 % ont des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic. Selon les experts, la population étudiée semble somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, même si la population de l'étude est exclusivement européenne. Toutefois, 21 % ont reçu le crizotinib en première intention de traitement, ce qui est moindre que l'utilisation anticipée au Québec.
- La RTO est un paramètre d'évaluation adéquat pour une étude de phase II. Une analyse de sensibilité comparant l'évaluation des issues par un comité indépendant a été réalisée, ce qui rassure les experts. Toutefois, les imageries cérébrales et osseuses n'ont pas été effectuées systématiquement, ce qui peut retarder le moment où la progression est objectivée, d'où un biais potentiel.
- La durée du suivi est adéquate pour le paramètre d'évaluation principal, mais courte pour l'appréciation des paramètres d'évaluation secondaires.
- L'hypothèse nulle est non contraignante considérant la réponse observée dans des études antérieures (Shaw 2014, Mazières 2015).

Le pourcentage de patients qui obtient une RTO est considéré comme statistiquement significatif puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance dépasse l'hypothèse nulle, soit 20 %. De plus, l'ampleur est jugée cliniquement significative par les experts, malgré l'absence de réponse complète, puisque le pourcentage de patients semble être plus important que celui attendu avec les autres traitements. L'absence d'étude comparative limite toutefois l'appréciation de ce résultat. Les résultats selon le comité indépendant sont concordants avec ceux des investigateurs. Il s'agit cependant d'une analyse de sensibilité. Dans des analyses de sous-groupe post hoc, et donc considéré comme exploratoires, le taux de RTO est similaire entre les patients ayant reçu du crizotinib en première ou deuxième intention de traitement comparativement à ceux l'ayant reçu en troisième intention ou plus. Cela documente l'usage en première intention envisagé au Québec. La durée de la réponse et celle de la survie sans progression sont jugées prolongées. Aucune information sur les traitements subséquents n'est disponible, ce qui limite l'interprétation des résultats de survie globale.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables sont des changements de la vision (65 %), la diarrhée (56 %), l'œdème (50 %), la bradycardie (47 %) et les nausées (41 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 27 % des sujets. Des arrêts de traitement temporaires ou permanents ont été nécessaires chez 50 % et 9 % des patients, respectivement, alors de 53 % ont vu leur dose réduite. De l'avis des experts, le profil d'innocuité est plus favorable que celui d'une chimiothérapie incluant un sel de platine.

Les données de qualité de vie sont issues des questionnaires European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-30) et Supplementary lung cancer Module 13 items (LC-13) qui sont des outils reconnus et validés. Bien que la qualité de vie ne se soit pas détériorée en cours du traitement, ces résultats sont jugés peu informatifs en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur.

Une mise à jour des données de l'étude EUCROSS (Michels juin 2019) montre que la réponse se maintient. Après un suivi médian de 44,9 mois, la médiane de la survie sans progression est similaire (19,4 mois; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %]: 10,1 à 31,2 mois), mais celle de la survie globale n'est toujours pas atteinte. Le pourcentage de patients en vie à 24 mois est de 66 % (IC95%: 48,3 à 82,9). Aucune information supplémentaire n'est disponible sur l'innocuité ou la qualité de vie.

Étude PROFILE 1001

Il s'agit d'un essai de phase I/II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. L'étude comprend une phase de recherche de dose et une phase d'évaluation de la dose. Seuls les résultats de cette dernière sont rapportés. Les 50 sujets inclus dans l'étude devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2 (selon certaines conditions) et pouvaient avoir des métastases cérébrales si elles étaient considérées comme stables. La posologie du crizotinib, les modalités de diminution des doses et d'arrêt à la progression sont les mêmes que celles de l'étude EUCROSS.

Le paramètre d'évaluation principal est la RTO évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST v1.0 (Therasse 2000); elle n'était pas confirmée par un comité indépendant. Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique en raison du devis ouvert, de l'absence

de comparateur, d'un nombre élevé de déviations majeures et d'amendements au protocole. Le pourcentage de patients présentant des métastases cérébrales au début de l'étude n'est pas documenté et seulement 14 % des sujets ont reçu le crizotinib en première intention de traitement. Le pourcentage de patients avec une RTO est de 72 %, y compris 6 % de réponse complète. Le taux de RTO est statistiquement significatif puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance dépasse l'hypothèse nulle, soit 10 %. De plus, elle est jugée cliniquement significative. La durée de la réponse et de la survie sans progression sont jugées prolongées (17,6 mois et 19,2 mois, respectivement). La médiane de survie globale n'est pas atteinte après un suivi médian de 16,4 mois et le pourcentage de patients en vie à 12 mois est de 85 %.

La nature et la fréquence des effets indésirables sont comparables à ceux de l'étude EUCROSS, hormis les changements de la vision, qui semblent plus fréquents (82 %). Des arrêts de traitement temporaires ou permanents ont été nécessaires chez 24,5 % et 1,9 % des patients, respectivement. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Dans la mise à jour des données de l'étude PROFILE 1001 (Shaw 2019), trois sujets issus d'une cohorte ALK-, dont le statut ROS1+ a été déterminé rétrospectivement, s'ajoutent aux 50 sujets initialement inclus dans l'étude. La réponse tumorale chez ces trois patients a été évaluée selon un critère différent de celui des autres patients (RECIST v1.1) et le délai entre les évaluations était plus rapproché. Après un suivi médian de 62,6 mois, la durée médiane de la réponse pour l'ensemble des répondants est de 24,7 mois (IC95 % 15,2 à 45,3). La médiane de survie sans progression est de 19,3 mois (IC95 % 15,2 à 39,1) et elle est de 51,4 mois (IC95 % 29,3 à non atteinte) pour la survie globale. Aucun nouveau signal quant à l'innocuité n'est observé.

Étude OxOnc

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique à devis ouvert et sans comparateur, ayant le même but que les études EUCROSS et PROFILE 1001. Les 127 sujets, tous d'origine asiatique, devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et avoir reçu au plus trois traitements systémiques contre la maladie au stade métastatique. Ils étaient exclus s'ils avaient des métastases cérébrales symptomatiques ou s'ils avaient reçu un traitement ciblant le réarrangement ALK ou ROS1. Il n'y a pas d'évidence dans la littérature que l'origine ethnique influence la réponse au traitement et c'est pourquoi l'INESSS a pu considérer cette étude malgré le fait que la population traitée au Québec serait majoritairement caucasienne. La posologie du crizotinib, les modalités de diminutions de doses et d'arrêt de traitement à la progression sont les mêmes que celles des deux études précédentes.

Le paramètre d'évaluation principal est la RTO évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1. L'hypothèse nulle était une RTO inférieure ou égale à 30 %. Bien que cette étude inclue un nombre important de patients, il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur. Le taux de RTO est de 71,7 % (IC95 % : 63,0 à 79,3), la durée de la réponse est de 19,7 mois (IC95 % : 14,1 à non atteinte), la survie sans progression médiane est de 15,9 mois (IC95 % : 12,9 à 24,0) et la survie globale médiane est de 32,5 mois (32,5 à non atteinte). L'innocuité est comparable à celle observée dans les autres études. Les résultats de qualité de vie sont peu informatifs en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu trois lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Bien que le niveau de preuve actuellement disponible pour l'utilisation du crizotinib ou des traitements alternatifs pour le CPNPC ROS1+ soit faible, les cliniciens jugent que les taux de RTO obtenus dans les essais cliniques sont cliniquement significatifs et que la durée de la réponse est prolongée avec le crizotinib. De plus, les résultats des différentes études sont concordants, ce qui les rassure. Ainsi, le crizotinib devient le traitement de choix dès que le réarrangement ROS1+ est détecté, et ce, peu importe l'intention de traitement. Pour les cliniciens, un essai clinique comparatif serait difficile à réaliser, en raison de la rareté de cette altération génétique. Ils jugent que le crizotinib a un profil d'innocuité favorable par rapport à celui des chimiothérapies comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.

Les cliniciens rapportent que l'accessibilité au test diagnostic compagnon est actuellement restreinte au Québec, car non introduite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ce qu'ils déplorent. S'ils avaient l'opportunité d'être testés, et s'ils savaient qu'ils étaient ROS1+, les patients pourraient recevoir un traitement ciblé tel que le crizotinib par le biais d'une autre mesure que le régime public d'assurance médicament, notamment dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du crizotinib, l'INESSS a reçu des lettres de l'association pulmonaire du Québec et de Cancer pulmonaire Canada.

Ces associations expriment l'importance de rendre accessibles les traitements novateurs en cancer du poumon dans le but d'offrir aux patients le plus d'options possible. Elles dénoncent l'absence de remboursement des thérapies ciblées pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1+. Elles mentionnent que la chimiothérapie interfère davantage avec les activités quotidiennes et la qualité de vie des patients que les thérapies ciblées prisent par voie orale. En plus des effets indésirables non négligeables, la chimiothérapie nécessite parfois plus de visites à l'hôpital et celles-ci sont de plus longue durée que pour le traitement au crizotinib. Le CPNPC ROS1+ touche des patients plus jeunes que ceux atteints d'autres types de cancer du poumon. Les répercussions sur la famille et la productivité sont importantes. Comme dans d'autres types de cancer, la vie des proches aidants se trouve aussi affectée. De plus, ces associations demandent que le test diagnostic compagnon soit accessible dans un délai acceptable.

Besoin de santé

Le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique est un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie. L'évolution et le pronostic de ce type de cancer sont actuellement mal décrits, ce qui rend difficile l'appréciation de l'efficacité différentielle du crizotinib avec les autres options actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Actuellement, il n'y a, au Québec, aucun traitement remboursé ciblant spécifiquement ROS1 et le crizotinib est la seule thérapie ciblée actuellement indiquée par Santé Canada.

Le besoin de thérapies efficaces, bien tolérées et ayant moins d'impact sur la qualité de vie est grand. Le crizotinib s'administrant par voie orale a un impact moindre sur les activités quotidiennes des patients que l'immunothérapie ou la chimiothérapie, qui nécessitent une administration parentérale par du personnel médical qualifié. La réduction des contraintes de l'administration du traitement permet aux patients de maintenir plus facilement un lien d'emploi ou leurs activités familiales.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du crizotinib est démontrée pour le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Bien que les études soient non comparatives et incluent peu de patients, les résultats sont concordants d'une étude à l'autre. En raison de la faible prévalence du CPNPC ROS1+, des données d'un meilleur niveau de preuve seraient difficiles à obtenir.
- Le pronostic des patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ainsi que la réponse aux traitements actuellement disponibles sont méconnus. En conséquence, il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel du crizotinib. Cependant, l'ampleur du taux de RTO et la durée de la réponse sont jugées cliniquement significatives.
- Le profil d'innocuité du crizotinib est favorable comparativement à celui d'une chimiothérapie comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.
- L'impact du crizotinib sur la qualité de vie reste incertain puisque les données disponibles sont issues d'études non comparatives à devis ouvert.
- Un besoin de santé est présent afin d'obtenir des thérapies permettant de prolonger la survie tout en ayant un profil d'innocuité favorable. Il s'agit de la première thérapie ciblant l'altération ROS1; elle comblerait donc un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule de crizotinib à la teneur de 200 mg ou 250 mg est de 130 \$. Son coût de traitement sur 21 jours, à raison d'une dose quotidienne de 500 mg, est de 5 460 \$. Ce coût est supérieur à celui d'un cycle de 21 jours d'un traitement associant le pemetrexed à un sel de platine (79 à 84 \$), mais inférieur à celui du pembrolizumab en monothérapie (8 800 \$). Il est à noter que la chimiothérapie et le pembrolizumab sont administrés sur un maximum de 6 cycles (suivi d'un entretien au pemetrexed) et de 35 cycles, respectivement. De plus, le pembrolizumab est réservé aux patients avec une tumeur dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg et d'une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée, développée par Action Cancer Ontario, a été mise à la disposition de l'INESSS. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du crizotinib comparativement au pemetrexed associé à un sel de platine pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Cette analyse probabiliste :

- se base sur un arbre décisionnel pour déterminer la population ciblée et, ensuite, repose sur un modèle de Markov à cinq états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression (2º ou 3º intention de traitement), la fin de vie et la mort;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité de la cohorte de patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité d'une comparaison indirecte d'études réalisées sur les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Pour le crizotinib, les études EUROS1 (Mazières), de Shaw (2014) et de Wu sont retenues, alors que pour le pemetrexed associé à un sel de platine, les études de Drilon (2016), EUROS1 (Mazières), de Kim (2013), de Song (2016) et de Zhang (2016) sont conservées. L'étude PARAMOUNT (Paz-Ares 2013) permet de documenter l'importance de l'effet du pemetrexed en entretien. L'INESSS note que ces études ont été répertoriées en mai 2018 suivant une revue systématique des écrits scientifiques; de ce fait, les résultats d'intérêt de l'étude EUCROSS n'ont pu être inclus;
- dérive majoritairement ses valeurs d'utilité des résultats de qualité de vie des études PROFILE 1014 (Solomon 2014) et PROFILE 1007 (Shaw 2013) chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ALK+, supposant des valeurs semblables à celles des patients atteints d'un CPNPC ROS1+;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soin de santé incluant les coûts directs, soit ceux des analyses biomédicales, d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de gestion des effets indésirables et des soins de fin de vie.

Le ratio coût-utilité incrémental moyen du crizotinib est estimé à 273 286 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %. Selon l'approche déterministe également effectuée, le ratio serait plutôt de 271 418 \$/QALY gagné et, en fonction des analyses de sensibilité réalisées, varierait de 174 419 à 606 640 \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit jugée adéquate, l'interprétation de ses résultats est jugée hasardeuse, particulièrement en raison de la faiblesse des données d'efficacité utilisée. En effet, les études étayant l'efficacité des traitements comparés sont regroupées et leurs résultats sont comparés de manière indirecte. Dans l'ensemble, elles comportent un faible nombre de sujets et sont très hétéroclites, notamment en ce qui concerne leur devis, les traitements étudiés, l'intention de traitement évaluée et les caractéristiques de base des sujets recrutés. De plus, aucun ajustement statistique n'a été effectué. Enfin, ces données sont jugées insuffisantes pour permettre à la structure du modèle à cinq états de santé de simuler adéquatement les issues cliniques et les coûts des deux parcours de soins. Par conséquent, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience du crizotinib pour cette indication.

Suivant ces constats, il s'est servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude sur l'estimation de certains paramètres clés de l'analyse. Ceux ayant une incidence importante sur les résultats sont abordés ci-dessous :

Coût des analyses biomédicales: Le coût de l'analyse biomédicale par immunohistochimie (IHC) et par hybridation in situ en fluorescence (FISH) permettant la détection et la confirmation des tumeurs ROS1+ a été revu à la hausse, notamment en tenant compte des valeurs pondérées de 167,01 \$ (IHC) et de 156,98 \$ (FISH) estimées pour ces analyses. De plus, ce coût tient compte de

- la rémunération du médecin anatomo-pathologiste et du nombre de patients présumés traités annuellement (n = 15).
- Coût des ressources médicales: Les coûts mensuels de suivi (763 \$) ont été revus à la baisse, tout comme les frais mensuels d'administration du crizotinib (195 \$). Ils tiennent compte des frais inférieurs en examens d'imagerie et, dans le cas du crizotinib, se limitent aux services professionnels du pharmacien ainsi qu'à la marge bénéficiaire du grossiste.
- Efficacité du crizotinib : Au lieu des résultats regroupés, seules les données d'efficacité provenant de l'étude PROFILE 1001 sont retenues.
- Efficacité comparative : Au lieu des résultats regroupés, les données d'efficacité de l'étude PROFILE 1014 sont retenues. Cette modification présume des résultats cliniques semblables entre les populations ROS1+ et ALK+ exposées aux mêmes traitements, en première intention.
- Traitements d'entretien et subséquents : Une plus grande utilisation du pemetrexed en entretien est présumée, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soins en première intention de traitement. De plus, à la progression de la maladie, il est supposé que l'immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab et atezolizumab) serait préférée au docetaxel.
- Valeurs d'utilité: La valeur (0,666) des deux états de santé de survie après la progression a été rehaussée afin de mieux tenir compte des bénéfices, pour les patients, d'un contrôle subséquent de leur maladie jusqu'à l'état de fin de vie. Les valeurs tirées de l'étude de Labbé (2017) et de ses évaluations antérieures des immunothérapies (INESSS 2016a et 2016b) ont été retenues.

Dans l'ensemble, la modification de ces paramètres dans différents scénarios, ajoutés à d'autres modifications de moindre importance, génère des résultats qui varient de 235 031 \$/QALY gagné (scénario optimiste) à 447 947 \$/QALY gagné (scénario pessimiste). Ces scénarios présument un gain de survie sans progression moyen variant de 2 à 11 mois et de survie globale moyen variant de 7 à 16 mois, ce dernier se traduisant par une proportion additionnelle de patients en vie à 5 ans, variant de 5,1 à 14,0 % en faveur du crizotinib. Selon les experts consultés, et en tenant compte de l'arsenal thérapeutique limité actuel, un gain de survie est plausible. Toutefois, compte tenu du fait qu'il n'est d'aucune façon étayé par des données comparatives probantes, l'INESSS ne peut exclure des résultats plus élevés que 447 947 \$/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces résultats constituent des mesures imparfaites de l'efficience et que des données cliniques de meilleure qualité sont requises pour apprécier adéquatement cet aspect.

Notons que l'efficience du crizotinib par rapport au pembrolizumab en monothérapie, pour les patients avec une tumeur ROS1+ et dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %, n'a pas été évaluée et est donc inconnue. Selon les experts consultés, le crizotinib serait l'option thérapeutique favorisée en première intention pour cette sous-population représentant environ 30 % de la population totale et l'immunothérapie serait repoussée, le cas échéant, au moment de la progression de la maladie.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Test diagnostic compagnon

L'INESSS a récemment recommandé l'introduction de l'analyse ROS1 par IHC dans le *Répertoire québécois* et système de mesure des procédures de biologie médicale conditionnellement à l'inscription du crizotinib sur les listes (INESSS 2019). L'organisation des services entourant l'accessibilité à ce test et de la

confirmation de son résultat par FISH, qui s'ajoute à l'ensemble des autres actuellement réalisés, devrait permettre l'obtention du résultat dans un délai raisonnable afin de ne pas retarder le début du traitement. De plus, une incidence budgétaire sur trois ans de 2 329 655 \$ a été estimée pour la réalisation de ces analyses (12 750 analyses par IHC et 1 275 analyses par FISH). À ces coûts s'ajoutent les frais de rémunération du médecin anatomo-pathologiste (140 250 \$).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant l'ajout d'une indication reconnue au crizotinib pour le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ est soumise par le fabricant. 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

Paramètres	FABRICANT	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de CPNPC (3 ans)	5 916, 6 068, 6 220	S. O.
Proportion des nouveaux cas au stade localement avancé ou métastatique	%	S. O.
Proportion des CPNPC admissibles à l'analyse biomédicale permettant la détection d'une tumeur ROS1+ (3 ans)	% , % , %	s. o.
Proportion de CPNPC ROS1+	%	S. O.
Proportion de patients traités en première intention de traitement	%	s. o.
Nombre de personnes admissibles au traitement (3 ans)	, ,	15, 15, 15 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du crizotinib	%, %, %	100 %
Provenance des parts de marché	Pemetrexed/ sel de platine	Pemetrexed/ sel de platine (70 %) et pembrolizumab (30 %)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen des traitements Crizotinib Pemetrexed/sel de platine Pembrolizumab	\$ \$ ^b s. o.	170 676 \$ 18 406 \$ 151 664 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de patients, un impact budgétaire net sur trois ans de \$\ \$\ \\$ est anticipé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés. Les modifications ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

a Estimations dérivées des données de facturation de la mesure du patient d'exception de la RAMQ sur la période s'échelonnant de juin 2018 à mai 2019.

b Un coût moyen moindre (\$) de ce régime de chimiothérapies est présumé en deuxième intention de traitement.

- Nombre de personnes admissibles au traitement : Au lieu de retenir l'approche épidémiologique du fabricant, l'INESSS a dérivé ce nombre à partir des données de facturation issues de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Un nombre légèrement plus important que celui observé est présumé en raison de la systématisation, pour l'ensemble des CPNPC localement avancé ou métastatique, des analyses biomédicales suivant leur ajout au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Enfin, en l'absence de signaux contraires et en raison du faible nombre de cas incidents, il est présumé relativement stable dans le temps. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché du crizotinib : Il est supposé que le crizotinib s'approprierait l'ensemble des parts de marché. Toutefois, une introduction progressive des patients dans l'analyse est plutôt effectuée, ce qui représente environ un nouveau patient par mois amorçant le crizotinib. Ce changement réduit de façon importante l'impact budgétaire.
- Choix des comparateurs : En plus du pemetrexed associé à un sel de platine, l'INESSS considère le pembrolizumab en monothérapie pour une fraction (30 %) de la population admissible à le recevoir en première intention. Ce changement réduit l'impact budgétaire net.
- Coût moyen de traitement: L'INESSS retient dans son analyse le coût du crizotinib sur trois ans, provenant de l'analyse pharmacoéconomique, et un prix moindre pour les fioles de pemetrexed et des sels de platine. Ces derniers sont plutôt tirés des prix négociés du regroupement d'achats Sigma Santé des établissements de santé. Un poids moyen de 70 kg ainsi qu'une surface corporelle moyenne de 1,73 m² sont présumés dans le calcul de ces coûts. Ces modifications ont pour conséquences de réduire le coût du traitement estimé et d'augmenter les impacts budgétaires brut et net.

Cette analyse comporte toutefois une limite : elle ne tient pas compte du fait que certains patients pourraient être admissibles à une immunothérapie à la progression de leur maladie. En raison de la pauvreté des données cliniques disponibles, les conséquences de cet aspect sur l'incidence budgétaire sont difficilement quantifiables.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Xalkori^{MC} sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	780 526 \$	1 224 224 \$	1 495 299 \$	3 500 049 \$
Nombre de personnes	15	15	15	45
IMPACT NET				
RAMQ ^b	785 011 \$	1 231 261 \$	1 503 921 \$	3 520 193 \$
Établissements	-295 300 \$	-440 434 \$	-458 091 \$	-1 193 825 \$
Total	489 711 \$	790 827 \$	1 045 831 \$	2 326 368 \$ ^c
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			1 470 680 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			3 182 058 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- En tenant compte du fait que le crizotinib est remboursé pour patients par année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire pourrait être beaucoup plus faible.
- d Les estimations tiennent compte d'un nombre inférieur de nouveaux patients par année, soit 9 au lieu de 15.
- e Les estimations tiennent compte d'un nombre supérieur de nouveaux patients par année, soit 21 au lieu de 15.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au crizotinib. Une réduction des coûts d'environ 1,2 M\$ est toutefois attendue sur le budget des établissements de santé pour cette même période. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients seraient traités au cours de ces années. Notons qu'étant donné que le crizotinib a déjà été remboursé pour patients au cours de la dernière année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire net pourrait être beaucoup plus faible.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au crizotinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+, si les 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

- Bien que les études soient non comparatives et incluent peu de patients, les résultats sont concordants d'une étude à l'autre. En raison de la faible prévalence du CPNPC ROS1+, des données d'un meilleur niveau de preuve seraient difficiles à obtenir.
- Le pronostic des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ ainsi que la réponse aux traitements actuellement disponibles sont méconnus. En conséquence, il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel du crizotinib. Cependant, l'ampleur du taux de RTO et la durée de la réponse sont jugées cliniquement significatives.
- Le profil d'innocuité du crizotinib est favorable comparativement à celui d'une chimiothérapie comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.
- Un besoin de santé est présent afin d'obtenir des thérapies permettant de prolonger la survie et ayant un profil d'innocuité favorable. Il s'agit de la première thérapie qui cible l'altération ROS1; elle comblerait donc un besoin de santé.
- L'organisation des services entourant la disponibilité du test diagnostic compagnon doit permettre une obtention rapide des résultats.
- Considérant la faiblesse des données d'efficacité comparatives, il est difficile d'apprécier convenablement l'efficience du crizotinib pour cette indication. Les scénarios exploratoires effectués ne démontrent pas que le crizotinib est efficient par rapport au pemetrexed associé à l'un des sels de platine. De plus, par rapport au pembrolizumab, son efficience est inconnue
- Afin de déterminer, de confirmer et de traiter au crizotinib les patients (n = 45) atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ au cours des trois années suivant son remboursement, une incidence budgétaire importante sur le système de santé est anticipée, soit environ 4,8 M\$. Le crizotinib a déjà été remboursé pour patients durant la dernière année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Cette incidence pourrait être beaucoup plus faible.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Xalkori^{MC} pour le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si le test diagnostic compagnon était introduit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- A partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix du crizotinib réduit l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 35 000 \$.
- L'INESSS a transmis à la ministre, en avril 2019, une recommandation d'ajout d'indication reconnue au pembrolizumab (Keytruda^{MC}) en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique. Advenant son remboursement pour cette indication, cette association deviendrait, avec le pembrolizumab administré en monothérapie, le principal comparateur en pharmacoéconomie et le principal détenteur des parts de marché. L'efficience du crizotinib, tout comme l'incidence budgétaire de son remboursement dans ce nouveau contexte de soin, est inconnue.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Domblides C, Antoine M, Lavole A, et coll.** Crizotinib for ROS1-rearranged non-small cell lung cancer patients. Bull Cancer 2017;104(4):303-10.
- **Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et coll.** Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. Ann Oncol. 2016;27(7):1286-91.
- **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.
- **Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-92.
- Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux. Keytruda^{MC} Cancer du poumon non à petites cellules. Décembre 2016 (2016a).
- Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux. Opdivo^{™C} Cancer du poumon non à petites cellules. Août 2016 (2016b).
- Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux. Évaluation de huit analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies. Mai 2019.
- Joshi A, Pande N, Noronha V, et coll. ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. Ecancermedicalscience 2019;13:900.
- **Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et coll.** The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013;24(9):2364-70.
- Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017;18(4):388-395.e4.
- Lim SM, Kim HR, Lee JS, et coll. Open-Label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017;35(23):2613-8.
- Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, et coll. ROS1 Fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017;12(5):872-77.
- Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L, et coll. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). J Clil Onco 2018;36(15):9010.
- Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et coll. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 2015;33(9):992-9.
- Michels S, Bartomeu M, Schildhaus HU, et coll. Safety and efficacy in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase 2 clinical trial. J Thorac Oncol 2019 Jul; 14(7):1266-76.

- Michels SYF, Franklin J, Massuti B, et coll. Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): a european phase II clinical trial-updated report on progression-free and overall survival. ASCO 2019 Jun.
- Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et coll. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31(23):2895-902.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et coll. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 20;368(25):2385-94.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et coll. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371(21):1963-71.
- **Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et coll.** Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer (NSCLC): update results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 2019.6 p.
- Société canadienne du cancer (SCC): Statistiques canadiennes sur le cancer Rapport spécial de 2018. In. Toronto (ON); 2018.
- **Solomon BJ, Mok T, Kim DW et coll.** First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014 4;371(23):2167-77.
- **Song Z, Su H, Zhang Y.** Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. Cancer Med. 2016;5(10):2688-93.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et coll. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18(3):378-81.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
- Wu YL, Yang CHY, Kim DW, et coll. Phase II study of crizotinib in east asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018;36:1405-11.
- **Zhang L, Jiang T, Zhao C et coll.** Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. Oncotarget. 2016 15;7(46):75145-54.

Note: D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.