

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 8 JANVIER 2020

*lorlatinib*  
**LORVIQUA, comprimé**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme 1<sup>er</sup> traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK, ou crizotinib et au moins un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ALK.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'arsenal thérapeutique du cancer du poumon a été récemment enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique, en première ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib) et XALKORI (crizotinib) et en deuxième ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib).

#### **Place de LORVIQUA dans la stratégie thérapeutique :**

En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA est une option de traitement en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne. Faute de donnée comparative, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	<p>« LORVIQUA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif avancé dont la maladie a progressé après :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alectinib ou cécitinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou</li> <li>• crizotinib et au moins un autre ITK ALK. »</li> </ul>
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par LORVIQUA est faible.
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données disponibles fondées sur 3 cohortes parmi 7 issues d'une étude de phase I/II non comparative dans une population hétérogène en 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne et plus,</li> <li>- de la difficulté à déterminer précisément la quantité d'effet et la place de cette spécialité dans le traitement du cancer bronchique ALK+ au stade avancé,</li> </ul> <p>la Commission considère que LORVIQUA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+.</p>
<b>ISP</b>	LORVIQUA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	En l'état actuel des données la Commission considère que LORVIQUA est une option de traitement en 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne. Faute de donnée comparative, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.
<b>Recommandations</b>	<p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.</p> <p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Le maintien de cet avis est conditionné à la mise en place d'un recueil de données observationnelles dont l'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients traités par lorlatinib pour un CBNPC (antécédents de traitement, statut mutationnel), leur évolution clinique (taux de réponse, durée de la réponse, survie sans progression et survie globale) et le profil de sécurité du traitement. La Commission recommande que ce recueil soit défini en collaboration avec l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique sur la base des initiatives déjà existantes (notamment l'étude LORLATU chez les patients traités dans le cadre de l'ATU).</p> <p>La Commission procédera à la réévaluation de LORVIQUA dans un délai de 2 ans sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats de cette étude ;</li> <li>- des données collectées pendant la période de l'ATU et de toute autre donnée observationnelle permettant de caractériser l'utilisation de LORVIQUA et l'évolution des patients traités ;</li> <li>- de l'ensemble des nouvelles données cliniques dans cette indication.</li> </ul>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de LORVIQUA (lorlatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif avancé dont la maladie a progressé après :

- alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou
- crizotinib et au moins un autre ITK ALK. ».

LORVIQUA dispose d'une AMM conditionnelle obtenue le 6 mai 2019 assortie d'une demande d'études suivantes :

- afin de confirmer l'efficacité de lorlatinib chez les patients ayant progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur ALK, Pfizer devra conduire une étude prospective mono-bras évaluant des patients dans cette situation.
- afin de confirmer l'efficacité et la tolérance de lorlatinib dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CPNPC ALK+, le laboratoire devra soumettre le rapport d'étude clinique de phase III CROWN (1006) comparant lorlatinib versus crizotinib dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ avancé.

Depuis le 18 mars 2019, LORVIQUA est disponible sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK+ :

- non éligibles à un essai clinique actuellement en cours en France,
- ayant progressé après au moins deux lignes de traitement par inhibiteur(s) de tyrosine kinase de l'ALK.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

**« LORVIQUA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif avancé dont la maladie a progressé après :**

- **alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou**
- **crizotinib et au moins un autre ITK ALK. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée est de 100 mg de lorlatinib à prendre par voie orale, une fois par jour. Le traitement par lorlatinib est recommandé tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon est en France le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme, ainsi que la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome
- le carcinome épidermoïde
- le carcinome à grandes cellules

D'après les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétiques moléculaire en 2013, environ 3,5% des patients atteints de CBNPC ont des réarrangements génomiques activant le gène ALK (ALK+). Ces cancers sont quasiment tous des adénocarcinomes et très rarement d'autres types (carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules)<sup>1</sup>.

Par ailleurs, des études ont montré que, par rapport aux autres sous-types de CBNPC, les patients ALK+ ont un pronostic particulièrement sombre avec un risque :

- de progression ou de rechute qui peut être doublé,
- de métastase secondaire nettement supérieur (28,3% chez les ALK+ versus 10,0% chez les EGFR+) et, notamment, concernant les métastases extra-thoraciques (34% chez les ALK+ versus 8% chez les EGFR+)<sup>2</sup>. A noter que le nombre de métastases par patient est également plus élevé chez les patients ALK+ (en moyenne 3,6 sites versus 2,5 sites).
- d'atteinte péricardique (20% versus 5-10%) et pleurale (73% versus <45%) 2 à 3 fois plus élevé<sup>3</sup>.

Récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique, en première ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib) et XALKORI (crizotinib) et en deuxième ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib). De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans les situations d'échec à 2 Anti-ALK.

---

<sup>1</sup> INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Novembre 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/810-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-dactivite-2013>

<sup>2</sup> Yang P, Kulig K, Boland J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012;7:90-7.

<sup>3</sup> Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Compte tenu de son AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de LORVIQUA sont les traitements pouvant être utilisés en deuxième ligne ou 3ème ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK positif, au stade avancé.

### 05.1 Médicaments

En 2ème ligne :

Bien qu'ALECENSA (alectinib) et ZYKADIA (ceritinib) ne disposent pas d'une AMM spécifiquement après échec d'un ant-ALK, ils sont recommandés (Référentiel Auvergne Rhône Alpe en oncologie thoracique, 2019<sup>4</sup>) en seconde ligne. L'un ou l'autre est choisi s'il n'a pas été utilisé précédemment.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ALECENSA (alectinib) <i>Roche</i>	Oui	« ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »	13/12/17	Important	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression, - sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed), la Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui
ZYKADIA (ceritinib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	« Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »	07/10/15	Important	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3ème ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui

<sup>4</sup> Référentiel en oncologie Auvergne Rhône-Alpes. Cancer bronchique non à petites cellules. 15ème édition. Mise à jour 2019  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis définitif

En 3<sup>ème</sup> ligne :

Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM spécifique dans cette situation. En cas d'échec des ITK, le Référentiel Auvergne Rhône Alpe en oncologie thoracique, 2019 préconise l'utilisation d'un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab.

## **05.2** Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### **► Conclusion**

Les médicaments cités ci-dessus sont les comparateurs cliniquement pertinents de LORVIQUA.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LORVIQUA (lorlatinib) repose sur une étude 1001, de phase I/II non comparative ayant inclus 7 cohortes de patients dont 3 correspondant à l'AMM.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude 1001

<b>Référence</b>	Etude 1001– B7461001 Solomon BJ, Besse B, Bauer TM et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non small – cell lung cancer : results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19 : 1654-67. N° de reference clinicaltrials.gov : NCT01970865
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase Ib-II multi-cohorte, non comparative, multicentrique. (Seuls les résultats de la phase II sont pris en compte dans ce document)
<b>Date et durée de l'étude</b>	Le recrutement de l'étude a eu lieu entre le 15 septembre 2015 et le 3 octobre 2016. L'étude est toujours en cours et l'analyse finale est prévue en 2021.
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'activité anti-tumorale globale (sur l'ensemble des sites tumoraux) et l'activité intracrânienne de lorlatinib en monothérapie chez les patients avec un CPNPC ALK+ et ROS1+ au stade avancé.
<b>Méthode</b>	
<b>Critère de sélection</b>	<p><b><u>Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age supérieur ou égal à 18 ans ;</li> <li>• Diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CPNPC métastatique ;</li> <li>• Présence d'une translocation du gène ALK ou d'un réarrangement du gène ROS1 ;</li> </ul> <p>Le statut mutationnel ALK était déterminé à l'aide de la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH ; Abbott Molecular Inc) ou par la méthode d'immunohistochimie (IHC ; Ventana Inc).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie extra-crânienne mesurable selon les critères RECIST version 1.1 ;</li> <li>• Indice de performance ECOG PS entre 0-2 ;</li> <li>• L'inclusion de patients avec métastases cérébrales asymptomatiques était possible, qu'elles soient traitées ou non ;</li> <li>• Fonctions hématologiques satisfaisantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) <math>\geq 1.5 \times 10^9</math> /L</li> <li>- Plaquette <math>\geq 100 \times 10^9</math> /L</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine <math>\geq 9,0</math> g / dL ;</li> <li>• Fonctions pancréatiques satisfaisantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'amylase sérique <math>\leq 1,5</math> x supérieure à la limite de la normale (LSN)</li> <li>- Taux de lipase sérique <math>\leq 1,5</math> x LSN ;</li> </ul> </li> <li>• Fonctions rénales satisfaisantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de créatinine sérique <math>\leq 1,5</math> x LSN ou clairance de la créatinine estimée <math>\geq</math> Clairance à la créatinine <math>\geq 60</math> mL / min (méthode de calcul laissée à la discrétion du centre investigateur) ;</li> </ul> </li> <li>• Fonctions hépatiques satisfaisantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de bilirubine sérique total <math>\leq 1,5</math> x LSN</li> <li>- Taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et taux d'alanine aminotransférase (ALAT) <math>\leq 2,5</math> x LSN (et <math>\geq 5</math> x LSN pour les patients avec des métastases hépatiques).</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compression médullaire, excepté pour les patients dont la douleur était contrôlée par un traitement et dont les fonctions neurologiques étaient stabilisées ou rétablies au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude ;</li> <li>• Infection bactérienne, fongique, virale active et cliniquement significative ;</li> <li>• Maladie cardiovasculaire significative (en cours ou survenue au cours des 3 derniers mois) ;</li> <li>• Predisposition pour des pancréatites aiguës selon les critères de jugement de l'investigateur (hyperglycémie non contrôlée, maladie de gallstone, alcoolisme) ;</li> <li>• Antécédent de fibrose interstitielle extensive, disséminée, bilatérale ou de grade 3 ou 4 ou de maladie pulmonaire interstitielle ;</li> <li>• Trouble psychiatrique sévère, aigu ou chronique ;</li> <li>• Cancer au cours des 3 dernières années (autre que le CPNPC, carcinome de la peau autre que mélanome, carcinome in situ du col de l'utérus, cancer de la thyroïde papillaire, carcinome canalaire in situ du sein ou carcinome de la prostate localisé et présumé traité) ;</li> <li>• Maladie gastro intestinale inflammatoire active, diarrhée chronique, diverticulose symptomatique, résection de l'estomac, pose d'anneau gastrique ;</li> <li>• Fraction d'éjection du ventricule gauche anormale.</li> </ul>
<b>Cadre et lieux de l'étude</b>	L'étude s'est déroulée dans 50 centres répartis dans 14 pays : Australie (2), Belgique (1), Canada (3), France (4), Allemagne (1), Hong Kong (1), Italie (4), Japon (11), République de Corée (1), Singapour (2), Espagne (4), Suisse (2), Taiwan (1), Etats-Unis (13).
<b>Produit étudié</b>	Lorlatinib à 100 mg par jour (1 comprimé, voie orale, en ambulatoire). Un cycle de traitement était défini par 21 jours consécutifs. Les patients recevaient le traitement jusqu'à progression de la maladie définie selon l'investigateur ou toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou encore décès. Les patients avaient la possibilité de poursuivre lorlatinib au-delà de la progression objective tant qu'un bénéfice clinique était maintenu (selon l'opinion de l'investigateur). Des réductions de dose (à 75 mg par jour, puis à 50 mg par jour) ou des arrêts temporaires de traitement étaient autorisés pour prendre en charge les événements indésirables. Le traitement était arrêté pour les patients pour lesquels plus de 3 réductions de doses étaient nécessaires.
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Taux de réponse objective global et de réponse objective intracrânienne</b> étaient par le comité de revue indépendant (CRI), dans la population en intention de traiter (ITT).  Le taux de réponse objective global était défini par le pourcentage de patients ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST version 1.1. Une confirmation de la réponse était demandée 4 semaines après l'observation de la réponse initiale.  Le taux de réponse objective intracrânienne était défini par le pourcentage de patients ayant des métastases cérébrales à l'inclusion et qui présentent une réponse complète ou une réponse partielle au niveau des lésions cérébrales.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<b>Taux de contrôle de la maladie</b> défini par le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle ou une maladie stable à la douzième et à la vingt-quatrième semaine ou plus tard.  <b>Taux de contrôle intracrânien de la maladie</b> défini par le pourcentage de patients ayant



une réponse complète ou une réponse partielle ou une maladie stable au niveau intracrânien à la douzième et à la vingt-quatrième semaine ou plus tard.

**Survie sans progression** définie comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès du patient ;

**Survie globale** définie comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date du décès du patient ;

**Durée de réponse** définie comme le délai entre la première réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) et la première progression documentée ou le décès quelle que soit la cause ;

**Durée de réponse intracrânienne** définie comme le délai entre la première confirmation d'une réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) au niveau des lésions intracrâniennes et la première progression documentée ou le décès quelle que soit la cause.

**Délai de réponse** défini comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date de la première réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) qui sera ensuite confirmée.

**Délai de réponse intracrânienne** comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date de la première réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) au niveau des lésions intracrâniennes.

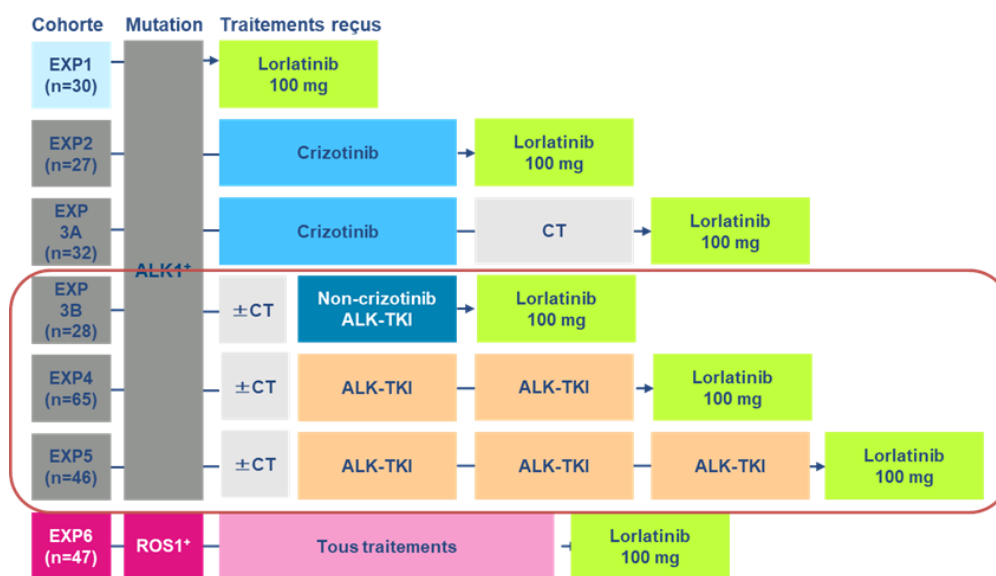
**Délai jusqu' à première progression** défini comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date de la première progression.

**Délai jusqu'à première progression intracrânienne** défini comme le délai depuis la première dose de traitement jusqu'à la date de la première progression au niveau des lésions intracrâniennes (apparition de nouvelles métastases cérébrales ou progression des métastases déjà présentes à l'inclusion).

**L'Evaluation des symptômes réalisés par les patients (patient-reported outcome PRO)** : Fonctions physiques, symptômes et qualité de vie évalués par les scores : EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13.

### La Tolérance

### Schéma de l'étude



CT : Chimiothérapie

### Taille de l'échantillon

Pour les cohortes 1 à 5, l'objectif de l'analyse principale était d'estimer les taux de réponse objective avec leurs intervalles de confiance à 95% (Méthode de Clopper-Pearson).

Pour la cohorte 1, il était prévu de recruter 30 patients.

	<p>La cohorte 2 et les cohortes 3A et 3B étaient considérées similaires et ont fait l'objet d'une analyse groupée. Il était prévu de recruter un total de 80 patients sur l'ensemble de ces 3 cohortes.</p> <p>Pour la cohorte 4, il était prévu de recruter 70 patients permettant ainsi d'obtenir une estimation plus précise.</p> <p>Pour la cohorte 5, il était prévu de recruter 40 patients.</p> <p>Cohorte 6 : un essai séquentiel par groupe avec deux étapes (group sequential 2-stage design) a été conduit dans cette cohorte en utilisant la limite d'O'Brien-Flemming pour stopper pour futilité lors du test de l'hypothèse nulle d'un taux de réponse <math>\leq 30\%</math> contre l'hypothèse alternative d'un taux <math>\geq 50\%</math>. Cette procédure avait un effectif attendu de 31 patients et une probabilité d'arrêt prématuré de 40%, sur la base d'un risque de première espèce unilatéral de 0.10 et d'une puissance de 90%. Le recrutement était suspendu après que 20 patients aient été traités dans la première étape. Le recrutement devait être arrêté si au plus 5 patients présentaient une réponse objective. Si au moins 6 patients présentaient une réponse objective (partielle ou complète), le recrutement redémarrait pour la seconde étape, au terme de laquelle 39 patients devaient être étudiés. Si le nombre total de patients répondeurs était <math>\geq 16</math>, alors l'hypothèse nulle était rejetée.</p>
<b>Méthode de répartition</b>	<p>Un système de répartition automatique a été utilisé.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Une tomographie pelvienne, de la poitrine et de l'abdomen ainsi qu'une IRM cérébrale étaient réalisés à l'inclusion, toutes les 6 semaines (jusqu'au cycle 38) puis toutes les 12 semaines. A l'arrêt du traitement, le suivi de la survie globale et de la séquence de traitement reçue était réalisé tous les 2 mois.</p> <p>Les analyses ont été effectuées dans la population en intention de traiter dans les 6 cohortes définies en fonction du statut mutationnel et du traitement antérieur.</p> <p>La population en intention de traiter (Intention To Treat ; ITT) incluait tous les sujets randomisés avec un réarrangement du gène ALK ou ROS1 randomisés dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.</p> <p>Toutes les analyses, à l'exception de la survie globale, ont été effectuées par le comité de revue indépendant et par l'investigateur. Les analyses du comité de revue indépendant étaient considérées comme principales.</p> <p><b>Le taux de réponse objective</b> La méthode « exacte » (Clopper-Pearson) basée sur une distribution binomiale a été utilisée pour estimer l'intervalle de confiance à 95 % (IC à 95%) associé au taux de réponse objective.</p> <p><b>Le taux de contrôle de la maladie</b> Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%.</p> <p><b>La survie sans progression</b> L'estimation de la courbe de la survie sans progression a été obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%. Les probabilités de survie sans progression à 12 mois et 18 mois ont été calculées. Un IC à 95% de ces probabilités de survie a été calculé après une transformation <math>\log(-\log(\text{survie}))</math> et en utilisant une approximation normale.</p> <p><b>La survie globale</b> L'estimation de la courbe de la survie globale a été obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%. Les probabilités de survie à 12 mois et 18 mois ont été calculées. Un IC à 95% de ces probabilités de survie a été calculé après une transformation <math>\log(-\log(\text{survie}))</math> et en utilisant une approximation normale.</p> <p><b>La durée de réponse</b> L'estimation de la courbe de la durée de réponse a été obtenue selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%.</p> <p><b>Le délai de réponse</b> Le délai de réponse était évalué par des statistiques descriptives.</p> <p><b>Le délai jusqu' à première progression</b> L'estimation des courbes de la durée de réponse ont été obtenues selon la méthode de</p>

	<p>Kaplan-Meier. Les résultats étaient donnés avec un IC à 95%.</p> <p><b>Evaluation des symptômes réalisée par les patients (patient-reported outcome PRO)</b> par les scores : EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13</p> <p><b>La tolérance</b></p> <p>Tous les EIs rapportés ont été codés selon la version 20.0 du codage MEDRA. La sévérité de tous les EIs rapportés a été estimée par l'investigateur en utilisant le NCI CTCAE version 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p>
<b>Populations étudiées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population totale (Full Analysis ; FA)</b> : tous les sujets randomisés dans l'étude</li> <li>• <b>Population en intention de traiter (Intention To Treat ; ITT)</b> : tous les sujets avec un réarrangement du gène ALK ou ROS1 confirmé, randomisés dans l'étude, et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Il s'agit de la population utilisée pour évaluer les caractéristiques des patientes et les critères d'efficacité.</li> <li>• <b>Population per protocole (PP)</b> : tous les sujets randomisés qui présentaient à l'inclusion des métastases cérébrales selon l'investigateur d'un côté et le comité de revue indépendant (CRI) de l'autre</li> <li>• <b>Population de la tolérance (Safety Analysis ; SA)</b> : tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Il s'agit de la population évaluée pour la tolérance.</li> <li>• <b>Population PRO (Patient Report Outcomes)</b> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ayant complété un questionnaire de qualité de vie à l'inclusion et au moins une autre fois avant la fin du traitement à l'étude.</li> </ul>

## **Résultats :**

L'étude 1001 a comporté 7 cohortes avec une population très hétérogène :

- Les 5 premières concernent des patients ayant un cancer du poumon ALK+ avec ou sans métastase (cérébrale ou autre) :
  - o Les 3 premières sont hors du champ de l'AMM :
    - Cohorte 1 naïf de tout traitement
    - Cohorte 2 ayant progressé après crizotinib
    - Cohorte 3A ayant progressé après crizotinib et chimiothérapie
  - o Les 3 cohortes suivantes correspondent à l'AMM conditionnelle actuelle :
    - Cohorte 3B ayant progressé après un autre anti ALK que crizotinib ± chimiothérapie n=28
    - Cohorte 4 ayant progressé après 2 anti ALK ± chimiothérapie n=66
    - Cohorte 5 ayant progressé après 3 anti ALK ± chimiothérapie n=46

La 6<sup>e</sup> strate concerne des patients ayant une mutation ROS1 (ayant eu ou non un autre traitement)

L'AMM a été accordée à 3 cohortes (3B, 4 et 5) parmi les 7 de l'étude et correspondent aux patients ayant rechuté après un ou deux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK +/- chimiothérapie soit 139 patients.

Les caractéristiques démographiques des 139 patients ayant un CPNPC ALK-positif avancé, après un traitement par au moins un ITK-ALK de seconde génération, étaient : 56% de femmes, 48% de Caucasiens et 38% d'Asiatiques ; l'âge médian était de 53 ans (intervalle : 29-83 ans) avec 16% des patients ≥ 65 ans. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 ou 1 chez 96% des patients. Des métastases cérébrales étaient présentes à l'inclusion chez 67% des patients. A noter que conformément aux critères d'inclusion les métastases pouvaient ou non avoir été traitées. Sur 139 patients, 20% ont précédemment reçu 1 ITK-ALK, à l'exception du crizotinib ; 47% ont précédemment reçu 2 ITK-ALK et 33% ont précédemment reçu 3 ITK-ALK ou plus.

Le taux de réponse objective globale évalué par le comité de revue indépendant a été de 40,3% (IC95% : 32,1 ; 48,9).

Le taux de réponse objective globale intracrânienne, évaluée par le comité de revue indépendant, était de 47,9% (IC 95% : 37,5 ; 58,4) dans les cohortes 3B-5.

La survie globale médiane a été de 20,4 mois (IC 95% : 16,1 ; non atteint) pour les cohortes (3B, 4 et 5).

Les principaux résultats d'efficacité issus des 3 cohortes sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 1. Résultats d'efficacité globale en fonction du traitement antérieur**

Paramètre d'efficacité	1 ITK-ALK <sup>a</sup> avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 28)	2 ou plusieurs ITK-ALK <sup>a</sup> avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 111)
Taux de réponse objective <sup>b</sup> (IC à 95 %)	42,9 % (24,5 ; 62,8)	39,6 % (30,5 ; 49,4)
Réponse complète, n	1	2
Réponse partielle, n	11	42
Durée de la réponse Médiane, mois (IC à 95 %)	5,6 (4,2 ; NA)	9,9 (5,7 ; 24,4)
Survie sans progression Médiane, mois (IC à 95 %)	5,5 (2,9 ; 8,2)	6,9 (5,4 ; 9,5)

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib ou cériatinib

**Tableau 2. Résultats d'efficacité intracrânienne\* en fonction du traitement antérieur**

Paramètre d'efficacité	1 ITK-ALK <sup>a</sup> avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 9)	2 ou plusieurs ITK-ALK <sup>a</sup> avec ou sans chimiothérapie antérieure (N = 48)
Taux de réponse objective <sup>b</sup> (IC à 95 %)	66,7 % (29,9 ; 92,5)	52,1 % (37,2 ; 66,7)
Réponse complète, n	2	10
Réponse partielle, n	4	15
Durée de la réponse intracrânienne Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (4,1 ; NA)	12,4 (6,0 ; NA)

\* Chez les patients ayant au moins une métastase cérébrale mesurable à l'inclusion et qui pouvait avoir ou non été traitée

<sup>a</sup> Alectinib, brigatinib ou cériatinib.

<sup>b</sup> Selon le CRI.

## 07.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude de phase I/II non comparative, aucune conclusion ne peut être retenue pour l'évaluation de la qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude clinique 1001

La population évaluée est constituée des 275 patients traités par lorlatinib dans l'étude 1001, toutes cohortes confondues avec une durée médiane de traitement de 14,7 mois.

La fréquence des arrêts de traitements pour événements indésirables (EI) a été de 9,5%.

L'incidence des EI graves a été 37,5% et celle des EI de grades  $\geq 3$  de 72%. Des EI de grade 3 ont été rapportés chez 131 patients (47,6%). Les plus fréquents étaient l'hypercholestérolémie (14,9%) et l'hypertriglycéridémie (13,8%).

Des EI de grade 4 ont été rapportés chez 35 patients (12,7%). Le plus fréquent était l'hypertriglycéridémie (2,9%).

Les EI les plus fréquents sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3. El toutes causes les plus fréquents (>10%), et El toutes causes les plus fréquents de grade 3 ou 4**

	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Tous EI	274 (99,6)	131 (47,6)	35 (12,7)
Hypercholestérolémie	231(84,0)	41 (14,9)	5 (1,8)
Hypertriglycéridémie	185 (67,3)	38 (13,8)	8 (2,9)
Œdème	150 (54,5)	7 (2,5)	0
Neuropathie périphérique	130 (47,3)	8 (2,9)	0
Effets cognitifs	79 (28,7)	5 (1,8)	0
Dyspnée	77 (28,0)	11 (4,0)	4 (1,5)
Epuisement	75 (27,3)	2 (0,7)	0
Augmentation du poids	74 (26,9)	15 (5,5)	0
Arthralgie	68 (24,7)	2 (0,7)	0
Modification de l'humeur	65 (23,6)	5 (1,8)	0
Diarrhée	63 (22,9)	3 (1,1)	0
Toux	56 (20,4)	0	0
Migraine	50 (18,2)	2 (0,7)	0
Nausée	49 (17,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Vertiges	47 (17,1)	2 (0,7)	0
Constipation	44 (16,0)	0	0
Troubles de la vision	40 (14,5)	1 (0,4)	0
Anémie	40 (14,5)	13 (4,7)	0
Augmentation des ASAT	40 (14,5)	2 (0,7)	2 (0,7)
Douleurs aux extrémités	39 (14,2)	1 (0,4)	0
Pyrexie	39 (14,2)	2 (0,7)	0
Augmentation des ALAT	36 (13,1)	3 (1,1)	2 (0,7)
Augmentation des lipases	35 (12,7)	15 (5,5)	6 (2,2)
Mal de dos	33 (12,0)	2 (0,7)	0
Vomissements	33(12,0)	3 (1,1)	0
Myalgie	32 (11,6)	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (11,3)	1 (0,4)	0
Eruption cutanée	29 (10,5)	1 (0,4)	0
Hypertension	28 (10,2)	13 (4,7)	0

### 7.3.2 Données issues des ATU

Les données issues de l'ATU de cohorte ne sont pas disponibles. Le laboratoire indique dans son dossier le premier rapport pour cette ATU de cohorte sera soumis à l'ANSM au 4ème trimestre 2019.

#### Données issues des ATU nominatives

Sur la période du 2 octobre 2015 au 22 avril 2019, 218 patients ayant reçu lorlatinib dans le cadre des ATU nominatives ont présenté un EI. Parmi eux, 105 patients ont présenté un EI grave. Durant cette période, 609 EI ont été notifiés, parmi lesquels 548 étaient considérés comme reliés au traitement ; 207 EI graves ont été notifiés, dont 171 EI graves reliés au traitement.

**Tableau 4. Résumé des EI graves recensés sous ATU**

Total EI	609
EI reliés au traitement	548
EI graves	207
EI graves reliés au traitement	171

### 7.3.3 Données issues du RCP

Les EI rapportés cités ci-dessous sont issus du paragraphe 4.8 Effets indésirables du RCP  
A noter que la population étudiée dans le RCP intègre les 20 patients de la phase I traités à la dose de 100 mg.

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : hypercholestérolémie (84,4 %), hypertriglycéridémie (67,1 %), œdème (54,6 %), neuropathie périphérique (47,8 %), effets cognitifs (28,8 %), fatigue (28,1 %), prise de poids (26,4 %) et troubles de l'humeur (22,7 %).

Des diminutions de la posologie du fait d'effets indésirables ont été nécessaires chez 23,4% des patients sous lorlatinib. Les œdèmes et la neuropathie périphérique ont été les effets indésirables ayant le plus fréquemment nécessité une diminution de la posologie. En raison des effets indésirables, le traitement a dû être interrompu définitivement chez 3,1% des patients sous lorlatinib. Les effets cognitifs ont été l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné un arrêt définitif du traitement.

### 7.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

LORVIQUA (lorlatinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen soumis lors du dépôt du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché. La dernière version de ce PGR (version PGR version 1.0 datée du 26 février 2019) est résumée ci-après.

**Tableau 5. Synthèse des risques identifiés importants, des risques potentiels importants et des informations manquantes**

Risque	Mesure de minimisation du risque	Activités de pharmaco-vigilance
<b>Risque importants identifiés</b>		
Effets sur le système nerveux central	<u>Mesures de routine :</u> Section 4.2 du RCP (Posologie et méthode d'administration) : recommandation sur l'adaptation posologique Section 4.4 du RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : recommandation en cas de MPI Section 4.7 du RCP (Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines) Section 4.8 du RCP (Evènements indésirables)  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	<u>Activité PV de routine en plus du reporting des EI et détections de signaux :</u> Questionnaires de suivi  Pas d'activité PV additionnelle
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire	<u>Mesures de routine :</u> Section 4.4 du RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : recommandation en cas de diarrhée  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	Pas d'activité PV de routine ni additionnelle, en plus du reporting des EI et détections de signaux
<b>Risques importants potentiels</b>		
Bloc auriculo-ventriculaire (AV)	<u>Mesures de routine :</u> Section 4.2 du RCP (Adaptations posologiques) Section 4.4 du RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	Pas d'activité PV de routine ni additionnelle, en plus du reporting des EI et détections de signaux
Pancréatite	Section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Section 4.8 (Evènements indésirables)  Pas de mesure additionnelle de minimisation	Pas d'activité PV de routine ni additionnelle, en plus du reporting des EI et détections de signaux

Risque	Mesure de minimisation du risque	Activités de pharmaco-vigilance
	du risque	
Toxicité embryo fœtale	Section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Section 4.6 (Fertilité, grossesse et allaitement) Section 5.3 (Données de sécurité préclinique)  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	Pas d'activité PV de routine ni additionnelle, en plus du reporting des EI et détections de signaux
<b>Information manquante</b>		
Patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère	Mesures de routine : Section 4.2 du RCP (Posologie et méthode d'administration) : populations particulières Section 5.2 du RCP (Propriété pharmacocinétique)  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	Pas d'activité PV de routine, en plus du reporting des EI et détections de signaux  Activités de PV additionnelles : Essai Lorlatinib Insuffisance Hépatique (B7461009)
Patients avec une insuffisance rénale sévère	Mesures de routine : Section 4.2 du RCP (Posologie et méthode d'administration) : populations particulières Section 5.2 du RCP (Propriété pharmacocinétique)  Pas de mesure additionnelle de minimisation du risque	Pas d'activité PV de routine, en plus du reporting des EI et détections de signaux  Activités de PV additionnelles : Essai Lorlatinib Insuffisance Rénale (B7461010)

## 07.4 Résumé & discussion

L'AMM conditionnelle de lorlatinib (LORVIQUA) a été accordée sur les données d'une étude de faible niveau de preuve, de phase I/II non comparative et ayant retenu les résultats de 3 cohortes (3B, 4 et 5) parmi les 7 sélectionnées. Elles correspondent aux patients ayant rechuté après un ou deux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK +/- chimiothérapie avec un total de 139 patients. Les antécédents de traitement dans ces cohortes étaient hétérogènes : 28 patients étaient en échec à 1 inhibiteur de tyrosine kinase ALK (ITK-ALK) (+/- chimiothérapie) et 111 en échec à 2 ou plusieurs ITK-ALK (+/- chimiothérapie).

Le taux de réponse objective global évalué par le comité de revue indépendant a été de 40,3% (IC<sub>95%</sub> : 32,1 ; 48,9).

Le taux de réponse objective intracrânienne global pour les 57 patients évalués sur ce critère a été de 47,9% (IC 95% : 37,5 ; 58,4) (comité de revue indépendant).

La médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois dans la cohorte en échec à 1 ITK-ALK (n=28) et de 6,9 mois dans la cohorte en échec à 2 ou plusieurs ITK-ALK (n=111).

Les données de tolérance sont limitées tant sur la durée de suivi ainsi que l'effectif concerné par l'AMM. Cependant les principales toxicités relevées ont été des dyslipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) et des neuropathies périphériques.

Au total les données du lorlatinib (LORVIQUA) dans cette indication (AMM conditionnelle) sont fondées sur 3 cohortes issues d'une étude de phase I/II non comparative qui ont montré un effet du lorlatinib sur le taux de réponse objective (réponses partielles et complètes) de 40,3% dans une population hétérogène en 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne et plus.

Faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, LORVIQUA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert dans cette situation.

## 07.5 Programme d'études

Etudes conditionnelles de l'AMM	Date de soumission du CSR
Afin de confirmer l'efficacité et la tolérance de lorlatinib dans le traitement des patients avec un CPNPC ALK+, Pfizer devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude phase III CROWN (1006) comparant lorlatinib versus crizotinib dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ avancé.	31/12/2021
Afin de confirmer l'efficacité de lorlatinib chez les patients ayant progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur ALK, Pfizer devra conduire une étude prospective mono-bras évaluant des patients dans cette situation.	30/06/2024



## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations françaises du référentiel Auvergne Rhône-Alpes (Aura) en Oncologie thoracique de 2019<sup>5</sup>, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur l'alectinib.

En cas de progression, il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN circulant et/ou re-biopsie.

Le traitement de seconde ligne repose sur un autre inhibiteur ALK adapté au profil moléculaire à la progression, ou un autre ITK choisi parmi l'alectinib si non utilisé au préalable, le céritinib et le brigatinib (en ATU de cohorte).

Le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus repose sur un inhibiteur ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles et/ou en ATU (brigatinib, lorlatinib) et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab).

En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab.

Selon les recommandations de l'ESMO 2018

- En cas de progression sous une première ligne de traitement :
  - crizotinib, s'il n'a pas été administré précédemment [I, A],
  - céritinib et alectinib sont recommandés chez les patients ayant progressé sous crizotinib ou intolérants au crizotinib [I, A; ESMO-MBCS v1.1 score: 4] en particulier, chez les patients avec une progression cérébrale [I, A],
- Chez les patients progressant après un traitement par céritinib ou alectinib, les ITK anti ALK, brigatinib ou lorlatinib sont une option [III, B]. En effet, les ITK anti ALK les plus récents, brigatinib ou lorlatinib, ont un spectre d'activité plus large sur les mutations de résistance et des traitements séquentiels avec ces inhibiteurs sont l'approche privilégiée chez les patients résistants au crizotinib et/ou ITK anti ALK de 2<sup>e</sup> génération (alectinib et céritinib).

Selon les recommandations américaines du NCCN<sup>6</sup>, le crizotinib, l'alectinib, le céritinib et le brigatinib sont les traitements à privilégier en première ligne.

En cas de progression asymptomatique ou isolée, une thérapie locale et la poursuite de l'ITK sont à privilégier.

En cas de progression systémique sous crizotinib, un traitement par alectinib, brigatinib ou céritinib doit être initié. L'autre option est une chimiothérapie / immunothérapie de première ligne (telles que recommandé pour les patients sans mutation oncogénique).

Après progression sous alectinib, céritinib ou brigatinib (que ces traitements aient été utilisés en première ou deuxième ligne après crizotinib), lorlatinib est recommandé. L'autre option est une chimiothérapie / immunothérapie de première ligne.

**En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA est une option de traitement en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne. Faute de donnée comparative, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.**

---

<sup>5</sup> Référentiel en oncologie Auvergne Rhône-Alpes. Cancer bronchique non à petites cellules. 15<sup>ème</sup> édition. Mise à jour 2019

<sup>6</sup> NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2020 – October 2, 2019

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités LORVIQUA entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il s'agit d'une option thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement du CBNPC ALK+.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'impact sur la morbidité difficile à quantifier faute de comparaison aux alternatives disponibles et compte tenu des limites de l'étude fournie,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

LORVIQUA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Au vu de ces éléments, la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par LORVIQUA est faible.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles fondées sur 3 cohortes parmi 7 issues d'une étude de phase I/II non comparative dans une population hétérogène en 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne et plus,
- de la difficulté à déterminer précisément la quantité d'effet et la place de cette spécialité dans le traitement du cancer bronchique ALK+ au stade avancé,

**la Commission considère que LORVIQUA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+.**

### 09.3 Population cible

La population cible de LORVIQUA est représentée par l'ensemble des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec translocation ALK ayant reçu au moins un premier inhibiteur ALK (ayant progressé après alectinib ou cériatinib comme premier traitement par ITK ALK, ou après crizotinib et au moins un ITK ALK).

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France<sup>7</sup>. Le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique<sup>8</sup> représentant ainsi environ 26 798 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 5 044 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients ont un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas<sup>9</sup>, avec un réarrangement ALK dans 3,5% des cas, soit environ 724 patients.

Concernant les antécédents de traitement, 80% des patients CBNPC ALK+ avancé ou métastatique de sous type non épidermoïde reçoivent une deuxième ligne de traitement après échec d'un traitement antérieur, soit 580 patients.

**La population cible de LORVIQUA dans cette indication serait de moins de 600 patients par an.**

## **010** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Demandes de données**

**Le maintien de cet avis est conditionné à la mise en place d'un recueil de données observationnelles dont l'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients traités par lorlatinib pour un CBNPC (antécédents de traitement, statut mutationnel), leur évolution clinique (taux de réponse, durée de la réponse, survie sans progression et survie globale) et le profil de sécurité du traitement. La Commission recommande que ce recueil soit défini en collaboration avec l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique sur la base des initiatives déjà existantes (notamment l'étude LORLATU chez les patients traités dans le cadre de l'ATU).**

**La Commission procédera à la réévaluation de LORVIQUA dans un délai de 2 ans sur la base :**

- **des résultats de cette étude ;**
- **des données collectées pendant la période de l'ATU et de toute autre donnée observationnelle permettant de caractériser l'utilisation de LORVIQUA et l'évolution des patients traités ;**
- **de l'ensemble des nouvelles données cliniques dans cette indication.**

---

<sup>7</sup> InCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

<sup>8</sup> Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-461.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la CT du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 6 novembre 2019 Date d'adoption : 20 novembre 2019 Audition du laboratoire : 11 décembre 2019 Date d'adoption post audition : 8 janvier 2020
<b>Parties prenantes</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>LORVIQUA 25 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 90 comprimés 2 (CIP : 3400930189641) <u>LORVIQUA 25 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 120 comprimés (CIP : 3400930176993) <u>LORVIQUA 100 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400930177006)
<b>Demandeur</b>	PFIZER FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	06/05/2019 (procédure centralisée) : AMM conditionnelle assortie d'une demande d'études (soumission des données de l'étude de phase III CROWN (1006) comparant lorlatinib versus crizotinib en première ligne du traitement du CPNPC ALK+ et à la réalisation d'une étude prospective évaluant lorlatinib post alectinib ou cériatinib comme premier traitement par un inhibiteur ALK). PGR (cf. 5.3.4)
<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie) ATU de cohorte depuis le 18 mars 2019 Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Classification ATC</b>	L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE44 Lorlatinib