

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Lorlatinib

**LORVIQUA 25 mg et 100 mg,
comprimé**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022

- Cancer du poumon
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement de LORVIQUA (lorlatinib) 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, en monothérapie, après :

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

Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du cancer bronchique au stade localement avancé ou métastatique repose sur un traitement systémique. Les résultats des analyses histologiques et moléculaires effectuées sur la tumeur, ainsi que le score de performance du patient et ses comorbidités, orientent le choix de ce traitement.

Dans le cas des CBNPC ALK (kinase du lymphome anaplasique) -positif à un stade avancé, la prise en charge repose désormais sur la thérapie ciblée anti ALK.

En seconde ligne et plus, les recommandations en oncologie thoracique (françaises AURA 2021 et internationales NCCN 2022) préconisent, dans cette situation, l'utilisation d'un ITK anti-ALK non utilisé/adapté au profil moléculaire de résistance si disponible. Le recours à ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib), ALUNBRIG (brigatinib) et LORVIQUA (lorlatinib) doit être considéré. En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab doit être privilégié.

Place dans la stratégie thérapeutique de LORVIQUA (lorlatinib) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la réévaluation :

En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA (lorlatinib) reste une option de traitement qui pourrait être proposée après traitement par un ITK ALK, en cas de résistance liée à une mutation ALK dépendante et de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ).

Faute de données comparatives, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

Motif de l'examen	– Réévaluation : à la demande de la Commission de la Transparence, et du laboratoire (SMR), faisant suite à un avis conditionné à la soumission de données (avis initial du 08 janvier 2020)
Indication concernée	– Indication de l'AMM : « 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 non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK. 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. » – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹ : 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.
SMR	FAIBLE
ASMR	Compte tenu : - des nouvelles données disponibles issues principalement de l'étude LORLATU, cohorte observationnelle rétrospective avec une population hétérogène, dont les résultats semblent néanmoins cohérents avec les données issues de l'essai clinique disponible dans le précédent avis du 08 janvier 2020 (étude de phase I/II), - 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 chez les patients prétraités en l'absence de données comparatives, La Commission considère que LORVIQUA (lorlatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+ avancé, chez les patients prétraités par un inhibiteur de l'ALK (après un premier traitement par alectinib/céritinib ou après crizotinib et au moins un autre ITK ALK).
ISP	LORVIQUA (lorlatinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA (lorlatinib) reste une option de traitement qui pourrait être proposée après traitement par un ITK ALK, en cas de résistance liée à une mutation ALK dépendante et de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé

¹ Pour rappel, selon le précédent avis du 08 janvier 2020, le SMR a été jugé faible dans cette indication. L'indication chez les patients non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK n'a pas été évaluée à ce jour par la CT.

par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ). Faute de données comparatives, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

Population cible

La population cible de LORVIQUA (lorlatinib) peut être estimée à moins de 600 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	13
8.2 Qualité de vie	15
8.3 Tolérance	16
8.4 Autres données d'utilisation	17
8.5 Résumé & discussion	18
8.6 Programme d'études	19
9. Place dans la stratégie thérapeutique	19
10. Conclusions de la Commission	20
10.1 Service Médical Rendu	20
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	21
10.3 Population cible	21
11. Autres Recommandations de la Commission	22
12. Informations administratives et réglementaires	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation de la spécialité LORVIQUA (lorlatinib) à la demande de la Commission de la Transparence et du laboratoire, dans l'indication retenue pour le remboursement dans son dernier avis du 08/01/2020, à savoir « 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. »

Pour rappel, la spécialité LORVIQUA (lorlatinib), a obtenu une AMM conditionnelle dans ce périmètre le 6 mai 2019.

LORVIQUA (lorlatinib), a été disponible sous Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative à partir de 2015 puis de cohorte entre le 18 mars 2019 et le 21 juin 2019, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK+ ayant progressé après au moins deux lignes de traitement par inhibiteur(s) de tyrosine kinase de l'ALK.

Dans son avis d'inscription du 8 janvier 2020², la Commission de la Transparence a octroyé, à la spécialité LORVIQUA (lorlatinib) **un SMR faible** et une absence d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+ avancé, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne et plus (indication concernée par la réévaluation).

La Commission avait conditionné le maintien de son avis favorable d'inscription au remboursement de la spécialité LORVIQUA (lorlatinib), à la mise en place d'un recueil de données observationnelles dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des patients traités par lorlatinib (antécédents de traitement, statut mutationnel), leur évolution clinique (taux de réponse, durée de réponse, survie sans progression et survie globale) et le profil de sécurité du traitement. La Commission recommandait que ce recueil soit défini en collaboration avec l'Inter groupe 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).

Ainsi, la Commission a demandé à réévaluer la spécialité LORVIQUA (lorlatinib), dans un délai de 2 ans sur la base :

- des résultats de cette étude ;
- des données collectées pendant la période de l'ATU et toutes les données observationnelles permettant de caractériser l'utilisation de LORVIQUA (lorlatinib) et l'évolution des patients traités ;
- de l'ensemble des nouvelles données cliniques dans cette indication.

La présente réévaluation fait suite à la mise à disposition des résultats finaux de l'étude LORLATU et de nouvelles données collectées d'ATU.

A l'occasion de la réévaluation, le laboratoire revendique un Service Médical Rendu (SMR) important (au lieu de faible).

A noter qu'une extension d'indication a été octroyée à la spécialité LORVIQUA (lorlatinib) le 27/01/2022 dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif des patients non précédemment traités par un autre ITK ALK sur la base des résultats de l'étude CROWN, de phase III. Cette indication dans le traitement de 1^{ère} ligne n'a pas été évaluée à ce jour par la Commission.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à LORVIQUA (lorlatinib) en date du 8 janvier 2020

2. Indications

« 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 non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK.

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. »

3. Posologie

« La détection d'un CPNPC ALK-positif est nécessaire pour la sélection des patients à traiter par lorlatinib car ce sont les seuls patients pour lesquels un bénéfice a été démontré. L'évaluation du CPNPC ALK-positif doit être effectuée par des laboratoires ayant démontré leur compétence dans la technologie spécifique utilisée. Une mauvaise exécution du test peut engendrer des résultats peu fiables.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg de lorlatinib à prendre par voie orale, une fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par lorlatinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. [...] »

4. Besoin médical

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} 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 du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CPNPC sont :

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

Le réarrangement du gène ALK est rare. D'après les dernières données de l'Institut National du Cancer (INCa) sur l'activité des plateformes de génétiques moléculaire en 2013, environ 3,5% des patients atteints de CPNPC ont des réarrangements génomiques activant le gène ALK (ALK+). Ces cancers sont presque exclusivement des adénocarcinomes et très rarement d'autres types (carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules)³.

³ 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>

Par ailleurs, des études ont montré que les patients ALK+ ont un moins bon pronostic par rapport aux autres sous-types de CPNPC^{4,5}

Depuis 2013, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique avec des AMM octroyées :

- en première ligne de traitement : XALKORI (crizotinib), ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib), ALUNBRIG (brigatinib) et LORVIQUA (lorlatinib) avec une indication AMM en 1^{ère} ligne depuis janvier 2022 non encore évaluée par la CT) ;
- en deuxième ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib), ALUNBRIG (brigatinib) et LORVIQUA (lorlatinib).

De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Néanmoins, dans les situations d'échec à deux Anti-ALK, il persiste un besoin médical non couvert de disposer d'alternatives améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients

⁴ 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.

⁵ 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

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Dans le champ de la demande de la réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de LORVIQUA (lorlatinib) sont les traitements pouvant être utilisés en deuxième ligne, ou troisième ligne et plus du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif, au stade avancé.

5.1 Médicaments

5.1.1 « Traitement en deuxième ligne et plus »

ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib) ou ALUNBRIG (brigatinib) disposent d'une AMM spécifiquement chez les patients préalablement traités par un anti-ALK (crizotinib).

NOM (DCI) Labora- toire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date l'avis de	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ZYKADIA (ceritinib) NOVARTIS PHARMA S.A.S	Oui	« Traitement du cancer bron- chique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrange- ment du gène anaplastic lymph- oma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalable- ment traités par crizotinib. »	03/03/2021 (Réévalua- tion)	Important	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en sur- vie sans progression versus la chimio- thérapie (gain absolu de 3,8 mois, HR = 0,49, IC 95% [0,36 ; 0,67], p<0,001, après un suivi médian de 16,5 mois) sans impact démontré sur la survie glo- bale ou la qualité de vie, - du profil des patients inclus dans l'étude pivot conforme à la stratégie de prise en charge à la date de réalisation de l'étude mais qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités à cette ligne de traitement, la Commission considère que ZYKADIA (céritinib) n'apporte pas d'amélioration	Oui

					du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.	
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 . »	13/12/2017 (Inscription)	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
ALUNBRIG (brigatinib) <i>Takeda</i>	Oui	« ALUNBRIG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib . »	23/10/2019 (Inscription)	Faible	Prenant en compte à la fois : les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du brigatinib le profil des patients inclus dans l'étude pivot qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités en pratique clinique l'évolution de la stratégie thérapeutique	Oui

				La Commission considère qu'ALUNBRIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib
--	--	--	--	---

LORVIQUA (lorlatinib) est actuellement le seul ITK anti-ALK ayant une AMM spécifique en 3^{ème} ligne (**après crizotinib et au moins un autre ITK ALK**). Les autres alternatives médicamenteuses ne disposent pas d'AMM spécifique dans cette situation. Néanmoins, le Référentiel Auvergne Rhône Alpe en oncologie thoracique (2022)⁶ préconise, dans cette situation, l'utilisation d'un ITK anti-ALK non utilisé/adapté au profil moléculaire de résistance si disponible (le recours au lorlatinib ou au brigatinib doit être considéré). En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab doit être privilégié.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

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

⁶ AURA. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 2022.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Le libellé d'AMM aux Etats-Unis est le suivant :

"LORBRENA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test"

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Populations Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Oui	Population de l'AMM
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	Oui	Population de l'AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	08/01/2020 Inscription
Indication	« 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 cériatinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par LORVIQUA est faible
ASMR (libellé)	En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA® est une option de traitement en 2ème ou 3ème ligne. Faute de données comparatives, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir. 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 2ème ligne ou 3ème 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+.

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

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de LORVIQUA (lorlatinib), 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, avait principalement reposé sur « une étude 1001 », de phase I/II multicohortes, non comparative. Les principaux résultats de cette étude 1001 déjà examinés dans l'avis du 08 janvier 2020^{Erreur ! Signet non défini.} sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats finaux de l'étude LORLATU ;
- les données issues de l'ATU de cohorte, non disponibles lors de la précédente évaluation par la Commission ;
- une actualisation des données de tolérance.
- et les résultats d'une étude rétrospective (étude GLASS⁷) effectués dans différents pays dont la France, ayant inclus 126 patients (106 ALK+ et 17 ROS1+) ont également été fournis.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 08 janvier 2020)

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, ayant inclus 7 cohortes de patients dont 3 correspondaient à l'AMM dans une population hétérogène en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne et plus. Elles correspondaient 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).

⁷ Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E, et al. GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. Lung Cancer. 2020 Oct; 148:48-54.

-Le taux de réponse objective global évalué par le comité de revue indépendant a été de 40,3% (IC95% : 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).

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^{ème} ligne, ou 3^{ème} ligne et plus.

Aucune nouvelle donnée issue de cette étude n'est disponible à ce jour.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Étude LORLATU (étude rétrospective observationnelle)

Une étude **rétrospective** de recueil de données a été conduite par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (l'IFCT), qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec altérations ALK et ROS-1 et ayant reçu du lorlatinib dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la survie sans progression (PFS).

→ Effectifs

A la date de l'analyse (cut-off du 01/02/2020), 51/343 (15%) dossiers de patients n'ont pas été inclus dans la base de données. Sur les 291 patients inclus, 208 patients avaient une tumeur avec une altération ALK (ALK+), 80 patients avec une altération ROS1 (ROS1+) et deux patients sans altération. Seuls les données des patients du sous-groupe avec une altération ALK (ALK+) sont présentés ci-après.

Dans ce sous-groupe ALK+, il s'agissait de femmes pour 56,3% et d'hommes pour 43,8%, avec un âge médian d'environ 61 ans. La majorité était des patients non-fumeurs 142/208 (68,9%). Respectivement 28,4% et 76,9% des patients avaient des métastases cérébrales au diagnostic et à l'instauration du lorlatinib. Il s'agissait presque exclusivement d'un adénocarcinome 195/208 (93,8%), de stade IV 180/208 (85,5%) et de stades PS 0-1 pour plus des deux tiers des patients 125/208 (72,3%). Concernant le nombre de lignes de traitement préalablement reçu : 3,8% des patients avaient reçu une ligne antérieure, 17,3% des patients deux lignes antérieures, 29,8% trois lignes antérieures et 49% avaient reçu quatre lignes antérieures et plus.

Parmi les patients ayant reçu un traitement systémique comme traitement antérieur, la majorité des patients avait reçu un traitement par chimiothérapie (environ 80%) et un traitement par ITK anti ALK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération (environ 90%). Environ la moitié des patients ont reçu une radiothérapie cérébrale antérieure (45,7%).

→ Résultats

Analyse sous-groupe avec altération ALK (ALK+)

Au total, à la date d'analyse (cut-off du 01/02/2020 avec extraction des données au 16/11/2020), environ la moitié des patients (112/208) ont arrêté leur traitement dont 28 patients (25%) à cause d'une toxicité dans le sous-groupe ALK+. Les principales causes de toxicités ($\geq 5\%$) liées à cet arrêt étaient : les effets cognitifs (3 patients), les arthralgies (2 patients), la diminution de la fraction d'éjection (2 patients), les œdèmes (2 patients), l'effet sur l'humeur (2 patients) et l'hypertension pulmonaire (2 patients).

– Critères de jugement principal : survie sans progression

La médiane de survie sans progression rapportée a été de 9,89 mois IC_{95%} [5,95 ; 12,25].

– Critères de jugement secondaires

- Le taux de réponse objective rapporté a été de 48,7% (93/208) IC_{95%} [41,6% - 55,8%] avec 8 (4,2%) réponses complètes et 85 (44,5%) réponses partielles ;
- La durée médiane de traitement a été de 7,61 mois IC_{95%} [0,23-37,88] chez les patients ALK+ ;
- La médiane de survie globale a été de 32,92 mois IC_{95%} [18,73-NR] avec un suivi médian de 17,1 mois IC_{95%} [16,3-19,3].

D'autres analyses non prévues initialement dans le plan d'analyse statistique et au protocole ont été réalisées. A titre informatif, il est ainsi rapporté une médiane de survie sans progression de 10,25 mois avec un ITK ALK avant lorlatinib (n=20), de 11,83 mois avec deux ITK ALK avant le lorlatinib (n=120) et de 5,78 mois avec trois ou plus ITK ALK avant le lorlatinib. Une médiane de survie globale respectivement non atteinte, de 32,92 mois et de 18,73 mois et un taux de réponse de 63,2%, de 47,3% et de 46,8%. Globalement, il est ainsi rapporté des résultats moins favorables après une 3^{ème} ligne et plus de ITK ALK, par rapport aux patients ayant reçu antérieurement une seule ligne ou après une 2^{ème} ligne de ITK ALK.

Etude GLASS⁸ (Étude rétrospective observationnelle)

L'étude GLASS est une étude **rétrospective**, internationale et multicentrique qui avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance du lorlatinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+/ROS1 précédemment traités par ITK. Huit pays ont participé à cette étude : la France, la Turquie, la Suisse, la Russie, Israël, l'Allemagne et les Etats-Unis.

Entre mars 2015 et janvier 2019, 123 patients ont été inclus dont 106 avec un réarrangement ALK (ALK+) et 17 avec un réarrangement ROS1 (ROS1+). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir répondu à un traitement par ITK ALK/ROS1 et avoir reçu du lorlatinib pendant au moins un mois. Les patients inclus avec réarrangement ALK étaient pour la moitié des hommes, avec un âge médian de 53 ans. La majorité étaient des patients non-fumeurs (73%), avec un adénocarcinome (97%), diagnostiqué à un stade avancé (96%) et 68% avaient des métastases cérébrales au diagnostic. Lorlatinib a été administré en deuxième ligne de traitement chez 16/106 patients, en 3^{ème} ligne chez 40/106 patients, en 4^{ème} ligne chez 33/106 et en 5^{ème} ligne et plus chez 17/106 patients.

Le taux de réponse objective extracrânien et intracrânien rapporté a été respectivement de 60% (52/87) et de 62 % (40/65) sans intervalles de confiance précisés.

Compte tenu du caractère rétrospectif (avec les limites méthodologiques inhérentes à ce type d'essai notamment biais d'information et de sélection) et de données manquantes, aucune conclusion formelle sur les résultats d'efficacité ne peut être retenue.

8.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été apportée par rapport au précédent dossier évalué par la Commission.

⁸ Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E, et al. GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. Lung Cancer. 2020 Oct; 148:48-54.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 08 janvier 2020)

Les données de tolérance reposaient dans la précédente évaluation sur celles issues de 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) avait été de 9,5%.

L'incidence des EI graves avait été de 37,5% et celle des EI de grades ≥ 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%).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents (tous grades confondus) avaient été rapportés notamment : l'Hypercholestérolémie (84%), l'Hypertriglycéridémie (67,3%), et l'œdème (54,5%).

8.3.2 Nouvelles données issues des études observationnelles

Pour l'étude LORLATU : Sur l'ensemble des patients avec un réarrangement ALK (ALK+), 62 (29,8%) événements indésirables ont été rapportés dont 48 (23,1%) de grade 3, 13 (6,3%) de grade 4 et 1 de grade 5. Il s'agissait principalement ($> 2\%$) d'une hypercholestérolémie (11,5%), d'effets indésirables cognitifs (5,3%), d'une hypertriglycéridémie (3,8%), de neuropathie périphérique (2,4%) et d'œdème (2,4%). Le cas de grade 5 est un coma hypercapnique.

Pour l'étude GLASS : Les principaux événements indésirables ($> 20\%$) du lorlatinib ont été l'hyperlipidémie (48%), l'hypercholestérolémie (46%), l'hypertriglycéridémie (43%), les œdèmes périphériques (47%), la prise de poids (24%) et la fatigue (24%). Les troubles cognitifs rapportés (18%) étaient de grades 1-2.

8.3.3 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 4.1 du PGR) est résumée ci-après.

Depuis la dernière évaluation de LORVIQUA (lorlatinib) par la Commission de Transparence le 08 janvier 2020, l'information manquante « insuffisance rénale sévère » a été supprimée, et remplacée par « sécurité associée à l'utilisation combinée avec des inducteurs du CYP3A ».

Risques importants identifiés	– Effets sur le système nerveux central^a – Pneumopathie interstitielle/pneumonie^b – Allongement de l'intervalle QT^c
Risques importants potentiels	– Bloc atrioventriculaire – Toxicité embryo-fœtal – Trouble de la fonction hépatique^d – Pancréatite
Informations manquantes	– Patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère^e – Sécurité associée à l'utilisation combinée avec des inducteurs du CYP3A

a et b Risque important identifié au Japon : effets sur le système nerveux central et Pneumopathie interstitielle

c et d Risque important identifié au Japon seulement

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance des PSUR de la spécialité LORLIQUA (lorlatinib), couvrant la période du 20 mars 2019 au 20 septembre 2020.

Dans le dernier PSUR (n°5) couvrant la période du 21 septembre 2020 au 20 mars 2021, il est rapporté que des modifications ont été apportées au Core Data Sheet concernant notamment l'hypertension et l'hyperglycémie.

8.3.5 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la spécialité LORVIQUA (lorlatinib), des modifications ont été apportées au RCP (dates des rectificatifs : 01/08/2019, 04/12/2019, 02/04/2020, 17/12/2020, 09/03/2021, 28/07/2021, 27/01/2022 et 04/04/2022)

Différentes rubriques du RCP sont concernées par ces modifications telles que la rubrique :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » avec l'ajout de l'hypertension et l'hyperglycémie parmi les événements indésirables pour lesquels une adaptation posologique est recommandée ;
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », avec l'ajout de nouvelles mises en gardes spéciales et précautions d'emploi relatives à des effets psychotiques, des changements de l'état mental, de l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle ;
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » avec la mise à jour des interactions du lorlatinib ;
- 4.8 « Effets indésirables », avec notamment l'ajout de l'arthralgie, et de la diarrhée parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et l'ajout de l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, les effets psychotiques et le changement de l'état mental avec leur fréquence associée dans la section « liste des effets indésirables sous forme de tableau » et l'ajout de l'hyperglycémie et l'hypertension dans la description des effets indésirables sélectionnés.
- 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » avec des précisions sur notamment l'élimination du produit et sa linéarité.

Ainsi que des changements de durée de conservation et de conditionnement

8.4 Autres données d'utilisation

Données issues de l'ATU de cohorte

La spécialité LORVIQUA (lorlatinib) a été octroyée entre le 2 octobre 2015 et le 7 mai 2019 dans le cadre d'une ATU nominative (n=218) dont les données ont été présentées lors de la précédente évaluation par la Commission de la Transparence.

Entre le 18 mars 2019 et le 21 juin 2019, la spécialité LORVIQUA (lorlatinib) a été octroyée dans le cadre d'une ATU de cohorte. Durant cette période, 92 patients ont reçu un traitement par lorlatinib dans le cadre de l'ATU de cohorte. Soixante-dix patients étaient déjà traités dans le cadre d'une ATU nominative et 22 patients ont été directement inclus dans l'ATU de cohorte après le 18 mars 2019. Les données sont difficilement interprétables en termes d'efficacité dans la mesure où beaucoup de ces données sont manquantes et la période de suivi est très courte (trois mois).

8.5 Résumé & discussion

Pour rappel, le maintien de cet avis était conditionné à la mise en place d'un recueil de données observationnelles dont l'objectif était 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 recommandait 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 devait procéder à la réévaluation de LORVIQUA (lorlatinib) dans un délai de deux ans sur la base de cette étude, des données d'ATU et l'ensemble des nouvelles données cliniques disponibles dans cette indication.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Etude LORLATU

L'étude LORLATU, de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), a analysé, de façon rétrospective sur dossiers médicaux, les données des patients ayant reçu le lorlatinib dans le cadre de l'ATU (nominative ou de cohorte).

Les indications d'ATU (nominative ou de cohorte) étaient restreintes aux patients en échec à au moins deux ITK ALK donc à une utilisation de LORVIQUA (lorlatinib) à partir de la 3^{ème} ligne seulement. L'utilisation du LORVIQUA (lorlatinib) en 2^{ème} ligne était donc exclue.

Avec un suivi médian de 17 mois, les données descriptives issues d'une population hétérogène de patients, ont rapporté une médiane de survie sans progression de 9,89 mois et un taux de réponse objective de 48,7% IC95% [41.6% - 55.8%] avec 4,2% de réponse complète et 44,5% de réponse partielle

Données issues de l'ATU de cohorte

Aucune donnée n'était disponible concernant la survie sans progression et la survie globale. Le nombre de données manquantes et le faible recul de suivi disponible limite l'interprétation des données d'efficacité issues de l'ATU de cohorte.

→ Tolérance

Les données de vie réelles disponibles rapportent un profil de tolérance similaire à celui décrit dans l'étude 1001 avec principalement une hypercholestérolémie (11,5%) ou des effets indésirables cognitifs (5,3%) rapportés par l'étude LORLATU. Une proportion d'environ 30% d'effets indésirables de grades ≥ 3 a été rapportée.

→ Discussion

Les données descriptives de vie réelles disponibles, et telles que demandées par la Commission, sont principalement issues de l'étude LORLATU, cohorte observationnelle rétrospective, avec une population hétérogène en termes de lignes de traitements antérieures, dont les résultats semblent cohérents avec les données issues des essais cliniques (études de phase I/II).

Il est à noter que :

- Ces données d'efficacité et de tolérance sont parcellaires (beaucoup de données manquantes) et avec un faible recul.

- Les résultats rapportés issus principalement de l'analyse rétrospective LORLATU, sont exploratoires et ne permettent pas de connaître spécifiquement les résultats d'efficacité dans les indications de remboursement en fonction des lignes d'utilisation du LORVIQUA (lorlatinib) c.a.d. après une utilisation de l'alectinib ou du céritinib comme premier traitement (en 2^{ème} ligne) ou après utilisation du crizotinib et au moins un autre ITK ALK (en 3^{ème} ligne et plus). L'efficacité du lorlatinib en particulier en 2^{ème} ligne (après une utilisation de l'alectinib ou du céritinib comme premier traitement) reste peu documentée. En outre, l'absence de comparateur ne permet pas de quantifier l'effet du lorlatinib en valeur relative dans ses indications de remboursement
- Les mutations de résistance n'ont pas été recherchées de façon systématique au moment de la progression et l'efficacité du lorlatinib en fonction d'une caractérisation moléculaire avant mise sous lorlatinib ne peut être déterminée.
- Les caractéristiques des patients inclus semblent en décalage avec le profil des patients traités aujourd'hui, avec l'évolution de la stratégie thérapeutique où la chimiothérapie n'a pas de place en première et deuxième ligne et est plutôt réservé en traitement de recours (une proportion importante de patients étaient traités préalablement par une chimiothérapie comme traitement antérieur et dont la ligne de traitement n'est pas documentée (77,9% des patients)).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact sur la morbidité reste difficile à quantifier et il n'est pas attendu d'impact de LORVIQUA (lorlatinib) sur la mortalité ou sur la qualité de vie.

En conséquence, LORVIQUA (lorlatinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.6 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etudes demandées par l'EMA dans le cadre l'AMM conditionnelle	
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 (Étude B7461027).	30/06/2024
Etude clinique	
Etude de phase II (ORAKLE) également conduite en France par l'IFCT, non comparative et multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en 2 ^{ème} ligne chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif préalablement traités en 1 ^{ère} ligne par un ITK ALK de 2 ^{ème} génération, alectinib ou brigatinib uniquement.	Q2 2023

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de référence pour les stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules est la chirurgie. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) ; les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%.

La prise en charge du cancer bronchique au stade localement avancé ou métastatique repose sur un traitement systémique. Les résultats des analyses histologiques et moléculaires effectuées sur la tumeur, ainsi que le score de performance du patient et ses comorbidités, orientent le choix de ce traitement.

Dans le cas des CBNPC ALK (kinase du lymphome anaplasique) -positif à un stade avancé, la prise en charge repose désormais sur la thérapie ciblée anti ALK. En 2017, le crizotinib ainsi que le ceritinib ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie

systémique dès la première ligne de traitement. Cependant, l'alectinib et le brigatinib se sont imposés en première ligne après une démonstration de leur supériorité versus le crizotinib en termes de survie sans progression (AMM datant respectivement de 2017 et 2020).

En seconde ligne et plus, les recommandations en oncologie thoracique (françaises AURA 2021 et internationales NCCN 2022) préconisent, dans cette situation, l'utilisation d'un ITK anti-ALK non utilisé/adapté au profil moléculaire de résistance si disponible. Le recours à ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib), ALUNBRIG (brigatinib) et LORVIQUA (lorlatinib) doit être considéré. En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab doit être privilégié.

Place dans la stratégie thérapeutique de LORVIQUA (lorlatinib) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la réévaluation :

En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA (lorlatinib) reste une option de traitement qui pourrait être proposé après traitement par un ITK ALK, en cas de résistance liée à une mutation ALK dépendante et de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ).

Faute de données comparatives, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Les spécialités LORVIQUA (lorlatinib) entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (Cf. paragraphe CCP).
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique en 2ème ou 3ème 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 toujours difficile à quantifier faute de comparaison aux alternatives et de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie
- D'un impact supplémentaire non documenté sur le parcours de soins des patients

LORVIQUA (lorlatinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LORVIQUA (lorlatinib) reste faible 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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, en monothérapie, 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 et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des nouvelles données disponibles issues principalement de l'étude LORLATU, cohorte observationnelle rétrospective avec une population hétérogène, dont les résultats semblent néanmoins cohérents avec les données issues de l'essai clinique disponible dans le précédent avis du 08 janvier 2020 (étude de phase I/II),
- 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 chez les patients prétraités en l'absence de données comparatives,

la Commission considère que LORVIQUA (lorlatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+ avancé, chez les patients prétraités par un inhibiteur de l'ALK (après un premier traitement par alectinib/ceritinib ou après crizotinib et au moins un autre ITK ALK).

10.3 Population cible

La population cible de LORVIQUA (lorlatinib) 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 céritinib 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. 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 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, 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.

En conclusion, la population cible de LORVIQUA (lorlatinib) dans le périmètre concerné par la présente réévaluation n'est pas modifiée et peut être estimée à moins de 600 patients par an.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7 janvier 2022. Date d'examen : 1er juin 2022. Date d'adoption : 15 juin 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association De l'Air ! et Association ALK France Cancer Poumon)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LORVIQUA, 25mg, comprimés pelliculés Plaquette de 90 comprimés (CIP : 3400930189641) LORVIQUA, 100mg, comprimés pelliculés Plaquette de 30 comprimés (CIP : 3400930177006)
Demandeur	PFIZER France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 06/05/2019 Date des rectificatifs et teneur : 27/01/2022 (variation de type II). Extension d'indication dans le « traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) - positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK » (variation de type II) L'AMM conditionnelle est assortie à la soumission des données : à la réalisation d'une étude prospective évaluant lorlatinib post alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase ALK (étude de phase IV B7461027) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) ATU de cohorte entre le 18 mars 2019 et le 21 juin 2019.
Code ATC	L01ED05 Lorlatinib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire