

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lorlatinib

LORVIQUA 25 mg et 100 mg,

comprimés

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022

- Cancer du poumon
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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, en monothérapie.

Quel progrès ?

LORVIQUA (lorlatinib) apporte un progrès thérapeutique par rapport au crizotinib, au même titre que l'alectinib et le brigatinib, dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK (ALK positif).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cas des CBNPC ayant une mutation ALK, la prise en charge a été profondément modifiée par l'arrivée de la thérapie ciblée anti ALK dont le premier représentant a été le crizotinib qui a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie systémique. D'autres ITK anti ALK ont été développés par la suite (cérétinib, alectinib, brigatinib). Selon les dernières recommandations AURA¹ de 2022, compte tenu de la supériorité démontrée versus le crizotinib en termes de survie sans progression, l'alectinib (ALECENSA), le brigatinib (ALUNBRIG) et le lorlatinib (LORVIQUA) sont des options à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec ALK+.

Place de LORVIQUA (lorlatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Lorlatinib est une option de traitement supplémentaire dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ en première ligne.

Tout comme l'alectinib et le brigatinib, sa supériorité par rapport au crizotinib a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression. Au regard des données disponibles, sa place vis-à-vis de ces molécules reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, l'alectinib a démontré un effet sur les métastases cérébrales.

¹ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022

Par ailleurs, les conditions d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ), et après considération du rapport bénéfice/tolérance de chaque molécule.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concerné	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.
SMR	IMPORTANT
– ASMR	Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de lorlatinib par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) dans l'étude CROWN de phase III, ouverte : médiane non atteinte dans le groupe lorlatinib <i>versus</i> 9,3 mois dans le groupe crizotinib (HR =0,28 IC95% [0,19 ; 0,41], p <0,0001) ; – de la non démonstration d'une amélioration sur la survie globale (données immatures) ; – de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ; – du profil de tolérance du lorlatinib marqué par notamment la survenue d'effets sur le système nerveux central (en particulier effets cognitifs et troubles de l'humeur majoritairement de grades 1-2) ; – d'une comparaison indirecte ne permettant pas de se prononcer sur le bénéfice clinique du lorlatinib par rapport aux autres ITK anti ALK disponibles la Commission de la transparence considère que LORVIQUA (lorlatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à crizotinib au même titre que l'alectinib et le brigatinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK +), non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK.
ISP	LORVIQUA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LORVIQUA (lorlatinib) est une option supplémentaire dans le traitement de 1ère ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ALK-positif, au même titre que l'alectinib ou le brigatinib.
Population cible	Environ 720 patients par an.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Indications	5
3.	Posologie	5
4.	Besoin médical	6
5.	Comparateurs cliniquement pertinents	7
5.1	Médicaments	7
5.2	Comparateurs non médicamenteux	9
6.	Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7.	Analyse des données disponibles	10
7.1	Efficacité	10
7.2	Qualité de vie	18
7.3	Tolérance	18
7.4	Résumé & discussion	21
7.5	Programme d'études	22
8.	Place dans la stratégie thérapeutique	23
9.	Conclusions de la Commission	23
9.1	Service Médical Rendu	23
9.2	Amélioration du Service Médical Rendu	24
9.3	Population cible	24
10.	Autres Recommandations de la Commission	25
11.	Informations administratives et réglementaires	26
12.	Annexe	27

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de LORVIQUA (lorlatinib) 25 mg et 100 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'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 non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK* », obtenue le 27 janvier 2022.

Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif, des tyrosines kinases de l'ALK (kinase du lymphome anaplasique).

Pour rappel, la spécialité LORVIQUA (lorlatinib) a précédemment été évaluée en 2020 par la Commission de la Transparence en traitement de seconde ligne et plus, dans l'indication suivante : « *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.* ». Dans son avis d'inscription du 8 janvier 2020², la Commission avait octroyé à LORVIQUA (lorlatinib) un service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du CPNPC ALK+. Cette indication a fait l'objet d'une réévaluation en 2022, à la demande de la Commission de la Transparence (avis du 15 juin 2022)³. A l'issue de cette réévaluation, la Commission a maintenu le SMR faible et l'ASMR V, dans cette indication de deuxième ligne, sur la base principalement des résultats finaux de l'étude LORLATU et de nouvelles données collectées d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

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

« 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 la survenue d'une toxicité inacceptable. [...] »

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à LORVIQUA (lorlatinib) en date du 27 janvier 2022.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LORVIQUA (lorlatinib) en date du 15 juin 2022.

4. Besoin médical

Le cancer du poumon constitue en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas estimés en 2018. Il s'agit de la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Le taux de survie nette à 5 ans de ce cancer est de 20% (tous stades confondus).

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'Institut National du Cancer (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)⁴. Des métastases secondaires sont fréquentes (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+)⁵.

Actuellement, le traitement du CBNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique repose dès la première ligne sur les médicaments de thérapies ciblées anti-ALK disponibles avec une indication AMM en 1^{ère} ligne : XALKORI (crizotinib), ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (ceritinib), ALUNBRIG (brigatinib).

L'alectinib et le brigatinib sont actuellement les options à privilégier par rapport au crizotinib car ils ont démontré une amélioration de la survie sans progression par rapport à celui-ci.

Par conséquent, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Il persiste cependant, en première ligne de traitement, un besoin à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés permettant d'améliorer la survie globale des patients et leur qualité de vie.

⁴ 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>

⁵ 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. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LORVIQUA (lorlatinib) sont les traitements pouvant être utilisés en première ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif, au stade avancé.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
XALKORI (crizotinib) Pfizer	Oui	En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastique lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.	05/04/2017 (EI)	Important	Compte tenu de : – la démonstration d'un gain en survie sans progression – sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, – la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de traitement, en faveur de XALKORI), la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.	Oui
ZYKADIA (cérétinib) Novartis Pharma	Oui	Zykadia en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastique lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes	13/12/2017 (EI)	Important	Compte tenu : – d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed, – sans impact démontré sur la survie globale par rapport à cette stratégie thérapeutique, – bien que cette chimiothérapie ne soit plus le standard de traitement aujourd'hui – et en l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie, la Commission considère que ZYKADIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif au stade avancé, au même titre que la spécialité XALKORI	Oui

ALECENSA (alectinib) Roche	Oui	ALECENSA est indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).	30/05/2018 (EI)	Important	Compte tenu de : – la démonstration de la supériorité d'ALECENSA versus crizotinib, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale, – mais sans possibilité de conclure sur la survie globale en raison de la méthodologie suivie (survie globale positionnée dans l'analyse hiérarchisée en 4 ^e critère secondaire après la réponse objective qui est non significative), la commission de la Transparence considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement ALK.	Oui
ALUNBRIG (brigatinib) Takeda	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) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+	09/09/2020 (EI)	Important	Prenant en compte à la fois : – la démonstration dans une étude de phase III ouverte d'une supériorité par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : médiane non atteinte dans le groupe brigatinib versus 9,8 mois dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74])), – l'absence de conclusion possible sur un gain en survie globale compte tenu de l'arrêt de la séquence d'analyse du second critère hiérarchisé, – l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, – le profil de tolérance du brigatinib acceptable mais avec un risque important identifié selon le PGR d'une toxicité pulmonaire notamment de pneumonies inflammatoires, la Commission considère qu'ALUNBRIG (brigatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Il convient de noter que les spécialités ALECENSA (alectinib) et ALUNBRIG (brigatinib), qui ont obtenu respectivement une AMM le 18 décembre 2017 et le 22 novembre 2018, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude CROWN évaluant LORVIQUA (lorlatinib) en première ligne de traitement (date de début de la randomisation : 11 mai 2017), compte-tenu d'un développement concomitant de ces trois spécialités.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LORVIQUA (lorlatinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau :

- XALKORI (crizotinib)
- ZYKADIA (céritinib)
- ALECENSA (alectinib)
- ALUNBRIG (brigatinib)

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité LORVIQUA (lorlatinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : *"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	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population d'AMM
Allemagne	En cours	Population d'AMM
Pays-Bas	Oui (effectif au 1er mai 2022)	Population d'AMM
Belgique	En cours	Population d'AMM
Espagne	En cours	Population d'AMM
Italie	En cours	Population d'AMM

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de LORVIQUA (lorlatinib) dans cette nouvelle indication en première ligne de traitement du cancer bronchique ALK+ repose sur les résultats de l'étude CROWN comparative analysée ci-après.

Par ailleurs, le laboratoire a soumis une comparaison indirecte afin de comparer le lorlatinib aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ciblant l'ALK disponibles dans cette indication de première ligne.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude CROWN

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03052608
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de lorlatinib par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (SSP), chez les patients atteints d'un CPNPC ALK positif, au stade avancé, préalablement non traités.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en groupes parallèles, multicentrique, réalisée en ouvert , comparant le lorlatinib au crizotinib dans le traitement de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, avancé, non préalablement traités. Etude stratifiée sur les facteurs suivants : – Présence de métastases cérébrales à l'inclusion : oui / non – Origine ethnique : Asiatique / Non-asiatique

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient randomisé : 11 mai 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 mars 2020 La première analyse intermédiaire de la SSP a été considérée comme l'analyse principale, conformément au plan d'analyse statistique. Etude conduite dans 104 centres dans 23 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 21 patients)
Principaux critères d'inclusion	– Âge ≥18 ans (ou ≥20 ans selon la réglementation locale). – Diagnostic histologique ou cytologique confirmé d'un CPNPC localement avancé (stade IIIB non éligible à un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV), ALK positif ⁶. – Présence d'au moins une lésion cible extracrânienne mesurable selon RECIST v1.1 et non irradiée auparavant. – Les métastases du système nerveux central étaient autorisées si elles étaient asymptomatiques et : • soit non traitées et ne nécessitant pas de traitement par corticostéroïdes, soit traitées par une dose stable ou décroissante de ≤10 mg par jour de prednisone ou équivalent ; • ou traitement local complété avec une résolution totale des effets aigus de la radiothérapie ou de la chirurgie avant la randomisation, et la corticothérapie utilisée pour traiter ces métastases a été arrêtée pendant au moins 4 semaines avec une stabilité neurologique ; • ou en cas de maladie leptoméningée ou de méningite carcinomateuse si visualisable par IRM (imagerie par résonance magnétique), ou si la cytologie du liquide céphalo-rachidien est disponible à l'inclusion. – Présence d'un échantillon de tissu archivé, disponible et prélevé avant la randomisation. Si le tissu archivé n'est pas disponible, une biopsie de novo devait être obligatoirement réalisée. – Absence de traitement systémique antérieur du CPNPC avancée (stade IIIB non éligible à un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV), y compris des thérapies ciblées (par ex : ITK ALK), des inhibiteurs de l'angiogenèse, l'immunothérapie ou la chimiothérapie. Un traitement antérieur des stades plus précoces du CPNPC n'était autorisé que si complété plus de 12 mois avant la randomisation. – ECOG PS : 0, 1 ou 2 – Fonctions de la moelle osseuse, pancréatique, rénale, jugées adéquates (cf. protocole de l'étude) – Effets aigus de la radiothérapie revenus à leur niveau de sévérité initial ou à un grade CTCAE ≤1, à l'exception des événements indésirables qui ne constituent pas un risque pour la sécurité du patient, selon le jugement de l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion	– Compression de la moelle épinière, sauf si le participant avait obtenu un contrôle satisfaisant de la douleur par le biais d'une thérapie et qu'une stabilisation ou récupération de la fonction neurologique a été observée au cours des 4 semaines précédant la randomisation. – Intervention chirurgicale majeure au cours des 4 semaines précédant la randomisation. – Radiothérapie dans les 2 semaines précédant la randomisation, incluant l'irradiation stéréotaxique ou partielle du cerveau. Les patients ayant subi une irradiation totale du cerveau au cours des 4 semaines précédant la randomisation ou une radiothérapie palliative hors système nerveux

⁶ statut ALK déterminé par le test de diagnostic compagnon (CDx) immunohistochimique (HIC) Ventana ALK (D5F3).

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.
	central dans les 48 heures précédant la randomisation, n'étaient pas inclus dans l'étude. – Affections vasculaires (artérielles et veineuses) et cardiaques non vasculaires cliniquement significatives, actives ou au cours des 3 mois précédant la randomisation. – Patients présentant des facteurs de prédisposition aux pancréatites aiguës, selon le jugement de l'investigateur (par exemple : hyperglycémie non contrôlée, maladie biliaire en cours) au cours du mois précédant la randomisation. – Antécédents de fibrose interstitielle ou de pneumopathie interstitielle, étendue, disséminée, bilatérale ou de grade 3 ou 4, incluant des antécédents de pneumonie, de pneumonies d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle, pneumopathie interstitielle, de bronchiolite oblitérante et fibrose pulmonaire. – Autre affection médicale ou psychiatrique sévère, aiguë ou chronique incluant des idées ou comportement suicidaires récents (au cours de la dernière année) ou toujours en cours.
Schéma de l'étude	Période de sélection (≤28 jours avant la randomisation) Population de patients : • Planifiés N=280 ; Randomisés N=296 • CPNPC ALK+ de stade IIIB/IV non préalablement traités • Absence de traitement antérieur systémique de la maladie métastatique • ECOG PS 0-2 • Inclusion autorisée de patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, traitées ou non traitées • ≥ 1 lésion cible extra-crâniale mesurable (RECIST v1.1) sans irradiation préalable requise * Facteurs de stratification de la randomisation : • Présence de métastases cérébrales (Oui vs Non) • Origine ethnique • (Asiatique vs Non-asiatique) Période de traitement (durée de cycle : 4 semaines – [28 jours])** R A N D O M I S A T I O N Bras A Lorlatinib (N=149) Bras B Crizotinib (N=147) 1 : 1* Suivi post-traitement (toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie) Suivi de la survie (tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois) Bras A : lorlatinib en monothérapie à la dose de 100 mg par jour (4 comprimés de 25 mg), par voie orale, en continu Ou Bras B : crizotinib en monothérapie à la dose d'initiation approuvée de 250 mg (1 gélule de 250 mg), deux fois par jour, en continue **Le traitement à l'étude est poursuivi jusqu'à progression de la maladie confirmée (évaluée par un comité de revue centralisé), refus de participer du patient, patient perdu de vue, toxicité inacceptable, décès ou arrêt de l'étude par le sponsor, quel que soit l'événement intervenant en premier. Le cross-over n'était pas autorisé.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : Groupe lorlatinib : – Lorlatinib en monothérapie, 100 mg par jour (4 comprimés de 25 mg de comprimés), par voie orale. Groupe crizotinib : – Crizotinib en monothérapie, 250 mg 2 fois/jour (gélule de 250 mg), par voie orale. Le cross-over n'était pas autorisé au cours de cette étude. Le traitement pouvait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie documentée, le refus du patient de poursuivre le traitement ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients en progression radiologique de la maladie confirmée par le comité de revue indépendant mais continuant à bénéficier cliniquement du

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.
	traitement pouvaient poursuivre le traitement auquel ils sont assignés, à condition que le médecin juge le rapport bénéfice-risque favorable (non recommandé dans le RCP de LORVIQUA (lorlatinib)). Traitements concomitants : Un traitement concomitant pouvait être administré à la discrétion du médecin, notamment les soins de support (par ex : prophylaxie et traitement antiémétiques, transfusions) et les médicaments utilisés pour le traitement des événements indésirables ou les maladies chroniques.
Critère de jugement principal	La survie sans progression (SSP) évaluée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) et définie par le délai depuis la date de randomisation jusqu'à la date de première progression de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) ou du décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement hiérarchisé : La Survie globale (SG) définie par le délai depuis la date de randomisation jusqu'à la date de décès, quelle qu'en soit la cause Autres principaux critères de jugement secondaires (exploratoires) : – Survie sans progression évaluée par l'investigateur définie par le délai depuis la date de randomisation jusqu'à la date de décès, quelle qu'en soit la cause, – Taux de réponse objective, défini par le pourcentage de patients ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST version 1.1, – Taux de réponse objective intracrânienne défini par le pourcentage de patients, avec des métastases cérébrales à l'inclusion (au moins une lésion), ayant atteint une réponse complète ou une réponse partielle au niveau des lésions cérébrales. – Durée de réponse définie comme le délai depuis la première réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) et la première progression documentée ou le décès quelle qu'en soit la cause – Délai de réponse défini comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la date de la première réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle) qui sera ensuite confirmée.
Taille de l'échantillon	Environ 177 événements de SSP ont été jugés nécessaires pour avoir une puissance d'au moins 90 %, en utilisant un test du log-rank stratifié unilatéral au risque α de 0,025, et en implémentant une fonction de dépense du risque α de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming), afin de détecter un HR de 0,61, sous l'hypothèse alternative d'une médiane de SSP de 11 mois dans le groupe crizotinib et de 18 mois dans le groupe lorlatinib, et en supposant un taux d'abandon à 30 mois de 15% dans chaque groupe, un recrutement non uniforme des patients sur environ 15 mois et un suivi d'environ 18 mois après la randomisation du dernier patient. Cette taille d'échantillon devait également permettre de comparer la SG (critère de hiérarchisation) entre les deux groupes de traitement, à condition que la supériorité du lorlatinib en termes de SSP soit démontrée. En cas de HR réel de 0,70 sous l'hypothèse alternative supposant une médiane de SG de 48 mois dans le groupe crizotinib et de 68,6 mois dans le groupe lorlatinib, un total de 198 décès étaient nécessaires pour obtenir une

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, <i>et al.</i> N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.												
	puissance de 70 %, en utilisant un test du log-rank stratifié unilatéral au risque α de 0,025, et en implémentant une fonction de dépense du risque α de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming). Ces calculs supposaient un taux d'abandon à 120 mois de 15 % pour la SG dans les deux groupes de traitement, et un suivi d'environ 110 mois après la randomisation du dernier patient. Au total, environ 280 patients (140 dans chaque groupe) étaient ainsi prévus à la randomisation.												
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales : Pour la SSP, critère de jugement principal de l'étude, une analyse intermédiaire et une analyse finale ont été prévues au protocole. Une fonction de dépense du risque α de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) a été utilisée pour déterminer les seuils d'efficacité pour la SSP. <table><tr><td>Analyses</td><td>Nombre d'événements (%)</td><td>Z scale</td><td>p-value (unilatéral)</td></tr><tr><td>Intermédiaire</td><td>133 (75%)</td><td>Z <-2.337</td><td>P<0.01</td></tr><tr><td>Finale</td><td>177 (100%)</td><td>Z <-2.012</td><td>P<0.022</td></tr></table> Si la valeur du test statistique dépassait la limite d'efficacité (z <-2,337, p <0,01), alors l'étude été considérée comme ayant atteint son objectif principal. L'analyse finale devait avoir lieu lorsque 177 événements de SSP auraient été documentés par le CRI, si la limite de l'efficacité n'a pas été franchie lors de l'analyse intermédiaire. La SSP (critère principal) a été évaluée avec un test log-rank stratifié unilatéral pour comparer la durée de SSP entre les 2 groupes de traitement lors des analyses intermédiaires et/ou finales, avec un niveau de risque α de 0,025 (unilatéral). Les durées médianes de SSP pour chacun des groupes de traitement ont été analysées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le modèle à risques proportionnels de Cox été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) entre chaque groupe avec leurs IC à 95% correspondants. Le critère secondaire de la SG a été analysé à l'aide d'une procédure de test hiérarchique, au moment de l'analyse intermédiaire ou finale de la survie sans progression (SSP), à condition que la SSP soit statistiquement significative en faveur du groupe expérimental lors de cette analyse. Une fonction de dépense du risque α Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) a été utilisée pour préserver le niveau de significativité global α de 0,025 lors des tests répétés des hypothèses sur la SG. En cas de supériorité sur la SG, l'essai pouvait être interrompu, à condition que le critère principal de la SSP soit statistiquement significatif. Trois analyses ont été prévues pour la SG (réalisées si les analyses précédentes de la SG n'étaient pas statistiquement significatives) : – Une première analyse intermédiaire au moment de l'analyse de la SSP ayant excéder les seuils prédéfinis d'efficacité (intermédiaire ou finale) ; – Une deuxième analyse intermédiaire lorsque 139 décès sont observés (70% du total des événements prévus pour l'analyse finale de la SG) ; – Une analyse finale lorsque 198 décès sont observés.	Analyses	Nombre d'événements (%)	Z scale	p-value (unilatéral)	Intermédiaire	133 (75%)	Z <-2.337	P<0.01	Finale	177 (100%)	Z <-2.012	P<0.022
Analyses	Nombre d'événements (%)	Z scale	p-value (unilatéral)										
Intermédiaire	133 (75%)	Z <-2.337	P<0.01										
Finale	177 (100%)	Z <-2.012	P<0.022										

Référence	Etude CROWN First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. N Engl J Med. 2020, Vol. 383(21):2018-29.
	Un test log-rank stratifié (unilatéral, utilisant les mêmes facteurs de stratification que ceux utilisés pour l'analyse de la SSP) a été utilisé pour comparer la durée médiane de SG entre les deux groupes de traitement lors des analyses intermédiaires et/ou finales, avec un niveau de risque α de 0,025 (unilatéral). Les durées de SG associées à chacun des deux groupes ont été analysées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les Hazard Ratios (HR) entre chaque groupe avec leurs IC à 95 % correspondants. Population d'analyse : Population totale (Full Analysis Set, correspondant à l'Intention de Traiter) : tous les sujets randomisés dans l'étude. Toutes les analyses des critères de jugement de l'efficacité (critère principal et critères secondaires) ont été effectuées sur la population en intention de traiter. Population de la tolérance (Safety Analysis Set) : 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.
Amendements	Principaux amendements au protocole : Amendement n°4 (4 octobre 2019) : l'analyse intermédiaire de la SSP était initialement prévue lorsque 60 % des événements étaient observés. Cet amendement a modifié ce pourcentage en le rapportant à 70% des événements. Amendement n°5 (29 juillet 2021) : a réduit le calendrier des activités et a permis la réalisation des procédures spécifiques de l'étude selon la pratique clinique locale standard ou selon le jugement clinique du médecin traitant. Amendement n°6 (21 mars 2022) : changements substantiels en termes de suivi du critère de jugement de survie sans progression, avec une évaluation tumorale par l'investigateur toutes les 8 semaines par imagerie, afin de permettre des analyses de suivi. Ces changements n'impactent pas les évaluations soumises au sein du dossier : analyse principale de mars 2020 et analyse de suivi de septembre 2021.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 296 patients ont été randomisés dans l'étude CROWN en deux groupes pour recevoir :

- 100 mg de lorlatinib une fois par jour par voie orale en continu (n=149 dans le groupe lorlatinib) ;
- 250 mg deux fois par jour par voie orale en continu (n=147 dans le groupe crizotinib).

La randomisation des patients a été stratifiée en fonction de la présence de métastases cérébrales à l'inclusion (oui / non) et de l'origine ethnique (asiatique / non asiatique).

Parmi ces patients, 30,9% du groupe lorlatinib et 78,2% du groupe crizotinib ont arrêté définitivement le traitement, en raison d'une progression de la maladie pour la majorité d'entre eux (respectivement, n=26 et n=83), et en raison d'événements indésirables (n=10 et n=12).

A noter qu'il y a eu 8 retraits de patients après randomisation dans le groupe crizotinib versus 4 retraits dans le groupe lorlatinib et que 3 patients dans le groupe crizotinib ont été retirés en raison « d'une détérioration globale de la santé du patient ».

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients inclus dans l'étude CROWN présentaient un bon état général à l'inclusion (statut de performance ECOG compris entre 0 et 1 pour 96% des patients) et 2% dans le groupe

lorlatinib *versus* 6% dans le groupe crizotinib avaient un ECOG de 2. L'âge médian était de 61 ans dans le groupe lorlatinib et de 56 ans dans le groupe crizotinib. Une proportion plus importante de patients du groupe lorlatinib étaient âgés de 65 ans ou plus (39,6%) en comparaison au groupe crizotinib (29,9%). Plus de la moitié des patients étaient non-fumeurs dans les deux groupes (54,4% dans le groupe lorlatinib et 63,9% dans le groupe crizotinib). Environ un quart des patients (26,4 %) présentaient une maladie cérébrale au moment de l'inclusion (38 patients (25,5%) traités par lorlatinib et 40 patients (27,2%) traités par crizotinib).

La proportion de patients ayant reçu au moins un traitement anticancéreux antérieur systémique, de radiothérapie ou de chirurgie, était similaire entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients (92,9%) n'avaient pas reçu de traitement anticancéreux préalable. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement systémique anticancéreux (7,1%) il s'agissait majoritairement d'un traitement adjuvant. Un seul patient de l'étude, randomisé dans le groupe lorlatinib, avait reçu une chimiothérapie pour le traitement du stade avancée de la maladie.

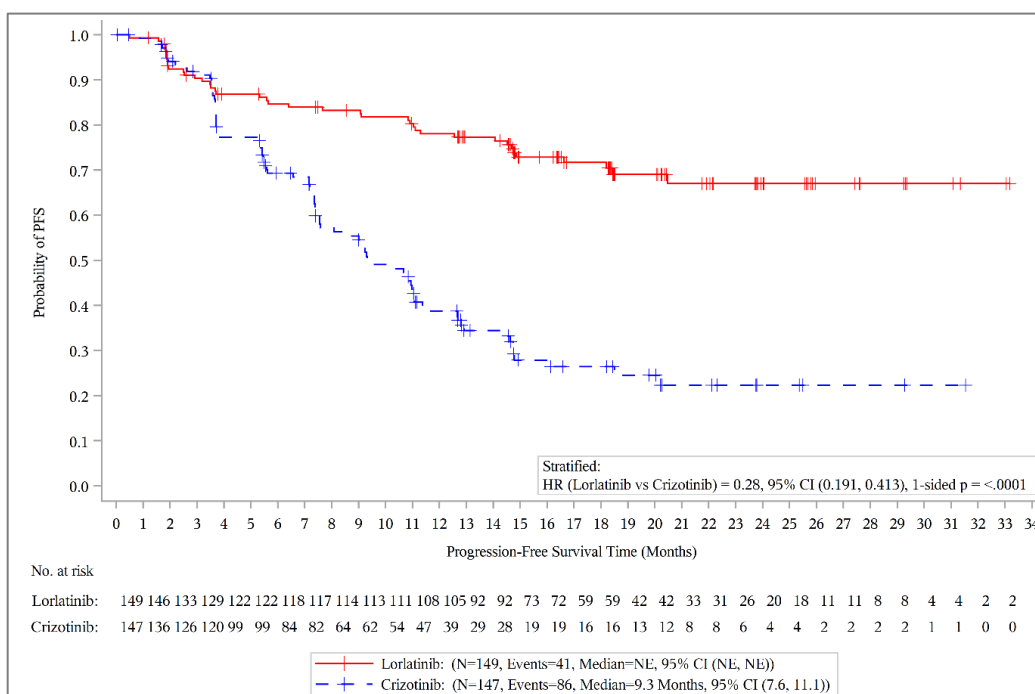
Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Étude CROWN (1006) – Population ITT

	Groupe Lorlatinib (n = 149)	Groupe Crizotinib (n = 147)	Total (n = 296)
Age, ans			
Moyenne (ET)	59,1 (13,12)	55,6 (13,52)	57,4 (13,41)
Médiane	61,00	56,00	59,00
Min ; Max	30, 90	26, 84	26, 90
Age, par catégorie d'année, n (%)			
≥ 18 ans < 45 ans	26 (17,4)	35 (23,8)	61 (20,6)
≥ 45 ans < 65 ans	64 (43,0)	68 (46,3)	132 (44,6)
≥ 65 ans	59 (39,6)	44 (29,9)	103 (34,8)
Sexe, n (%)			
Homme	65 (43,6)	56 (38,1)	121 (40,9)
Femme	84 (56,4)	91 (61,9)	175 (59,1)
Origine ethnique, n (%)*			
Caucasienne	72 (48,3)	72 (49,0)	144 (48,6)
Noire	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Asiatique	65 (43,6)	65 (44,2)	130 (43,9)
Autres	0	0	0
Non précisé	12 (8,1)	9 (6,1)	21 (7,1)
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeur	81 (54,4)	94 (63,9)	175 (59,1)
Fumeur actuel	13 (8,7)	9 (6,1)	22 (7,4)
Ancien fumeur	55 (36,9)	43 (29,3)	98 (33,1)
Statut de performance ECOG, n (%)			
0	67 (45,0)	57 (38,8)	124 (41,9)
1	79 (53,0)	81 (55,1)	160 (54,1)
2	3 (2,0)	9 (6,1)	12 (4,1)
Sites tumoraux à l'inclusion (CRI), n (%)			
Poumon	144 (96,6)	143 (97,3)	287 (97,0)
Ganglions lymphatiques régionaux et à distance	124 (83,2)	130 (88,4)	254 (85,8)
Plèvre	69 (46,3)	87 (59,2)	156 (52,7)
Os	64 (43,0)	84 (57,1)	148 (50,0)
Foie	59 (39,6)	64 (43,5)	123 (41,6)
Cerveau	51 (34,2)	55 (37,4)	106 (35,8)
Glande surrénale	31 (20,8)	21 (14,3)	52 (17,6)
Autre	30 (20,1)	42 (28,6)	72 (24,3)
Présence d'une maladie cérébrale à l'inclusion (CRI), n (%)*			
Oui	38 (25,5)	40 (27,2)	78 (26,4)
Mesurable	17 (11,4)	13 (8,8)	30 (10,1)
Non mesurable	21 (14,1)	27 (18,4)	48 (16,2)
Non	110 (73,8)	106 (72,1)	216 (73,0)
Données manquantes	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Au moins un traitement antérieur anticancéreux systémique, n (%)			
Oui	12 (8,1)	9 (6,1)	21 (7,1)
Traitement adjuvant	10 (6,7)	8 (5,4)	18 (6,1)

Traitement néoajuvant	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Traitement du stade avancé	1 (0,7)	-	1 (0,3)
Non	137 (91,9)	138 (93,9)	275 (92,9)
Au moins un traitement antécédent anticancéreux par radiothérapie, n (%)			
Oui	20 (13,4)	20 (13,6)	40 (13,5)
Non	129 (86,6)	127 (86,4)	256 (86,5)
Au moins un traitement antécédent anticancéreux par chirurgie, n (%)			
Oui	27 (18,1)	23 (15,6)	50 (16,9)
Non	122 (81,9)	124 (84,4)	246 (83,1)

→ Critères de jugement principal : survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI, population d'analyse ITT

Lors de la première analyse intermédiaire de la SSP (cut off du 20 mars 2020) réalisée après la survenue de 72% des événements attendus (122 événements), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe lorlatinib et a été de 9,3 mois IC_{95%} [7,6 ; 11,1] dans le groupe crizotinib. Le hazard ratio de la SSP a été de 0,28 IC_{95%} [0,19 ; 0,41] en faveur du groupe lorlatinib avec une p-value unilatérale stratifiée <0,0001 (inférieure au seuil pré-spécifiée pour cette analyse intermédiaire de 0,01). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de l'étude pour la SSP.



→ Critères de jugement secondaires hiérarchisé : survie globale

A cette même date, lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de la SSP (en date du 20 mars 2020, considérée comme l'analyse principale de la SSP), respectivement 15,4% et 19,0% des patients du groupe lorlatinib et de groupe crizotinib étaient décédés.

Au total, les médianes de SG n'ont pas été atteintes dans les deux groupes de traitement, seulement 26 % (51 événements) des décès requis pour l'analyse finale de la SG étaient survenus (données immatures).

Le hazard ratio de la SG (critère secondaire hiérarchisé) a été de 0,72 IC_{95%} [0,414 ; 1,249] p=NS, donc le résultat est non statistiquement significatif.

Analyse de suivi

Une analyse de suivi, non prévue au protocole, a été réalisée en septembre 2021, dont les résultats semblent cohérents avec ceux de l'analyse principale de la SSP.

L'étude est toujours en cours dans l'attente des résultats finaux de la SG (cf.7.5.1 étude dans l'indication faisant l'objet de la présente demande).

Analyses en sous-groupes

Les résultats exploratoires des analyses en sous-groupes selon la présence ou non de métastase cérébrale à l'inclusion, du sexe, de l'âge et du statut tabagique semblent cohérents avec ceux de l'analyse principale de la SSP (cf. ANNEXE).

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée l'étude CROWN dans des analyses exploratoires à l'aide de trois questionnaires : Quality-of-life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)⁷, Quality-of-life-Lung Questionnaire module 13 (QLQ-LC13⁸) et l'EQ-5D-5L. La QDV ayant été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude CROWN

Des événements indésirables (EI) toutes causes confondues ont été rapportés chez 100% des patients du groupe lorlatinib et 98,6% des patients du groupe crizotinib.

Les EI (toutes causes) plus fréquemment rapportés dans le groupe lorlatinib par rapport au groupe crizotinib (différence ≥ 10 %) ont été : l'hypercholestérolémie (70,5% vs. 3,5%), l'hypertriglycéridémie (63,8% vs. 5,6%), les œdèmes (55,0% vs. 39,4%), la prise de poids (38,3% vs. 12,7%), les neuropathies périphériques (33,6% vs. 14,8%), les effets cognitifs (21,5% vs. 5,6%), l'anémie (19,5% vs. 7,7%), l'hypertension (18,1% vs. 2,1%), les effets sur l'humeur (16,1% vs. 4,9%) et l'hyperlipidémie (10,7% vs. 0%).

Les EI (toutes causes) plus fréquemment rapportés dans le groupe crizotinib par rapport au groupe lorlatinib (différence ≥ 10 %) ont été : la diarrhée (21,5% vs. 52,1%), la fatigue (19,5% vs. 32,4%), les troubles de la vision (18,1% vs. 39,4%), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT, 17,4% vs. 33,8%), les nausées (14,8% vs. 52,1%), les vomissements (12,8% vs. 38,7%), la constipation (17,4% vs. 29,6%), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT, 14,1% vs. 27,5%), la diminution de l'appétit (3,4% vs. 24,6%), la dysgueusie (5,4% vs. 16,2%) et la bradycardie (1,3% vs. 12,0%).

La proportion de patients avec des EI graves (toutes causes) a été de 34,2% dans le groupe lorlatinib et de 27,5% dans le groupe crizotinib.

La proportion de patients avec des EI de grade 3 ou 4 (toutes causes) a été plus importante dans le groupe lorlatinib (72,5%) que dans le groupe crizotinib (55,6%).

Les EI de grade 3 (toutes causes confondues) plus fréquemment rapportés dans le groupe que dans le groupe crizotinib (différence absolue $\geq 5\%$) ont été l'hypercholestérolémie (15,4% vs. 0%), l'hypertriglycéridémie (12,8% vs. 0%), la prise de poids (16,8% vs. 2,1%) et l'hypertension (10,1% vs. 0%). L'EI de grade 4 (toutes causes) le plus fréquemment rapporté dans le groupe lorlatinib a été l'hypertriglycéridémie (7,4% vs. 0%).

Le seul EI de grade 3 toutes causes confondues plus fréquemment rapporté dans le groupe crizotinib que dans le groupe lorlatinib (différence absolue $\geq 5\%$) a été la neutropénie (0,7% vs. 8,5%).

La proportion de patients avec des EI de grade 5 a été de 4,7% dans le groupe lorlatinib et de 4,9% dans le groupe crizotinib.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été d'une fréquence de 6,7% dans le groupe lorlatinib et de 9,2% dans le groupe crizotinib.

⁷ Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 (version 3.0) est une échelle d'auto-évaluation. Il concerne tout patient atteint d'un cancer quelle que soit sa localisation. Il est composé de 9 sous-échelles de mesure et de 6 items spécifiques aux symptômes du cancer et aux effets secondaires.

⁸ Le questionnaire EORTC QLQ-LC13 est un module de 13 items additionnels spécifiques du cancer du poumon. Ce questionnaire est constitué d'items qui évaluent les symptômes associés au cancer du poumon (dyspnée, toux, hémoptysie, douleur au site spécifique) ainsi que les effets indésirables associés au traitement (bouche douloureuse, dysphagie, neuropathie périphérique et alopecie) ainsi que l'utilisation d'analgésiques.

Il y a eu deux décès liés à un événement indésirable du produit (1 cas d'insuffisance cardiaque et 1 cas d'insuffisance respiratoire) dans le groupe lorlatinib et aucun dans le groupe crizotinib.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LORVIQUA (lorlatinib) (version 4.1 du PGR) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Effets sur le système nerveux central – Pneumopathie interstitielle/pneumonie
Risques importants potentiels	– Bloc atrioventriculaire – Toxicité embryo-fœtal – Pancréatite
Informations manquantes	– Patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave

7.3.3 Données issues des PSUR

Depuis la dernière évaluation du produit, les données présentées ci-dessous sont issues du sixième rapport périodique actualisés de pharmacovigilance (PSUR) concernant le lorlatinib couvrant la période du 21/03/2021 au 20/09/2021.

Pendant cette période de déclaration, il n'est rapporté aucune nouvelle mesure concernant le lorlatinib pour des motifs de tolérance, que ce soit par une autorité de santé ou par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

7.3.4 Données issues du RCP

Un extrait du RCP est rapporté concernant les effets indésirables sélectionnés :

Description des effets indésirables sélectionnés

« Hypercholestérolémie/Hypertriglycéridémie

Une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie ont été rapportées chez respectivement 81,1 % et 67,2 % des patients. Parmi ces patients, 62,8 % et 47,9 % ont manifesté une hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie légère ou modérée, respectivement (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie a été de 15 jours (intervalle pour l'hypercholestérolémie : 1 à 784 jours ; intervalle pour l'hypertriglycéridémie : 1 à 796 jours). La durée médiane de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie a été de 451 et 427 jours, respectivement.

Effets sur le système nerveux central

Les principaux effets indésirables sur le SNC ont été les suivants : troubles cognitifs (27,7 %), troubles de l'humeur (21,0 %), troubles de la parole (8,2 %) et effets psychotiques (6,5 %) ; ils ont été généralement légers, transitoires et réversibles avec un espacement des doses et/ou la réduction de la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). Le trouble cognitif le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'atteinte de la mémoire (11,3 %) ; les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'état confusionnel et le trouble cognitif (1,7 % et 0,8 %, respectivement). Le trouble de l'humeur le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'anxiété (6,5 %), et les effets de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'irritabilité et la dépression (0,8 % et 0,4 %, respectivement). Le trouble de la parole le plus fréquent, tous grades confondus, a été la dysarthrie (4,0 %) ; et les effets de grade 3 ou 4 ont été la dysarthrie, l'élocution lente et le trouble de l'élocution (0,2 % chacun). L'effet psychotique le plus fréquent, tous grades confondus, a été l'hallucination (3,7 %) et les effets de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été l'hallucination, l'hallucination auditive et l'hallucination visuelle (0,3 % chacune). Le délai médian de survenue des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur, des troubles de la parole et des effets psychotiques a été respectivement de 109, 43, 49 et 23 jours. La durée médiane des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur, des troubles de la parole et des effets psychotiques a été respectivement de 223, 143, 147 et 74 jours.

Hypertension

Des effets indésirables à type d'hypertension ont été rapportés chez 13 % des patients de l'étude A et CROWN (B7461006). Parmi ceux-ci, des effets indésirables à type d'hypertension légers ou modérés sont survenus chez 6,9 % des patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de l'hypertension a été de 208 jours (intervalle : 1 à 1 028 jours). La durée médiane de l'hypertension a été de 219 jours.

Hyperglycémie

Des effets indésirables à type d'hyperglycémie ont été rapportés chez 9,2 % des patients de l'étude A et CROWN (B7461006). Parmi ceux-ci, des effets indésirables à type d'hyperglycémie légers ou modérés sont survenus chez 6,1 % des patients (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue de l'hyperglycémie a été de 145 jours (intervalle : 1 à 1 058 jours). La durée médiane de l'hyperglycémie a été de 113 jours. »

7.3.5 Comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) conduite avec une approche bayésienne pour comparer le lorlatinib aux autres traitements de première ligne d'un CBNPC avancé ALK+ (ITK anti ALK disponibles et chimiothérapie).

Une revue systématique de la littérature a été conduite à partir de différentes bases (MEDLINE, EMBASE, et Cochrane) en octobre 2019 et actualisée en avril 2021, qui a retenu un total de 10 études cliniques randomisées et contrôlées pour cette comparaison indirecte par méta-analyse en réseau.

L'efficacité était mesurée sur 3 critères de jugement (la survie globale, la survie sans progression et la survie sans progression intra-crânienne) par un rapport des fonctions de risque instantané d'événement (Hazard ratio, HR), estimé selon une approche bayésienne.

À l'exception de la comparaison indirecte au céritinib, toutes les comparaisons indirectes versus lorlatinib réalisées dans cette méta-analyse en réseau sont ancrées à un traitement comparateur commun, le crizotinib.

Il convient de noter que :

- L'absence de biais de publication n'a pas été évaluée.
- La qualité des essais inclus a été évaluée (échelle NICE) et des essais avec risque de biais élevé ont néanmoins été inclus, qui ne peuvent conduire qu'à une inférence possiblement biaisée.
- La pertinence d'inclure les études avec comme traitement l'ensartinib est discutable dans la mesure où ce produit n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence et n'a pas l'indication en Europe en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé ALK+.
- Il existe une hétérogénéité dans les caractéristiques des patients selon les études concernant la proportion de patients présentant ou non des métastases cérébrales à l'inclusion, des facteurs pronostic, de la proportion de patients asiatiques, ou des traitements antérieurs.
- Le paramètre concernant la survie sans progression pouvait être évalué selon les études par l'investigateur ou un CRI et l'évaluation de la survie globale était variable selon les études (critère hiérarchisé ou non) avec des données souvent immatures sur ce critère.
- Enfin, une variabilité concernant la nature des traitements ultérieurs après progression et la possibilité d'un *cross over* selon les études rend l'interprétation des résultats difficiles en fonction des études.

Au final, tous les effets modificateurs ne peuvent être écartés et l'hypothèse de transposabilité/transitivité ne peut être assurée. De plus, l'hypothèse de cohérence, i.e., l'absence de discordance entre les résultats issus de comparaisons directes et ceux issus de comparaisons indirectes, ne peut être évaluée en l'absence de boucles fermées dans le réseau de comparaisons.

En conclusion, cette méta-analyse en réseau suggère un bénéfice en faveur du lorlatinib sur la survie sans progression (sauf versus l'alectinib utilisé à une posologie hors AMM), mais compte tenu des limites méthodologiques évoquées, l'interprétation des résultats est empreinte de nombreuses incertitudes et le bénéfice clinique par rapport aux autres traitements ne peut être quantifié.

7.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication repose principalement sur les résultats de l'étude CROWN de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance du lorlatinib par rapport au crizotinib. Cette étude a inclus 296 patients avec un diagnostic de CBNPC ALK+ au stade localement avancé (IIIB) ou métastatique (IV). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir le lorlatinib par voie orale à 100 mg/j, une fois par jour ou le crizotinib par voie orale à 250 mg/j, deux fois par jour.

L'âge médian des patients était de 61 ans dans le groupe lorlatinib et de 56 ans dans le groupe crizotinib. Une proportion plus élevée de patients étaient dans la tranche d'âge 65 ans ou plus (39,6%) dans le groupe lorlatinib en comparaison au groupe crizotinib (29,9%). La majorité des patients étaient des femmes et des non-fumeurs dans les deux groupes de traitement. A l'inclusion les patients pouvaient avoir une des métastases cérébrales asymptomatiques.

Le critère principal de cette étude a été la survie sans progression évaluée par un CRI et la survie globale a été testée selon une approche hiérarchisée.

Les résultats rapportés sont ceux de la première analyse intermédiaire de la SSP, considérée comme l'analyse principale sur ce critère (en date du 20 mars 2020) après un suivi médian de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La médiane de survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI, critère de jugement principal, n'a pas été atteinte dans le groupe lorlatinib alors qu'elle a été de 9,3 mois IC95% [7,6 ; 11,1] dans le groupe crizotinib (0,28 IC95% [0,19 ; 0,41] avec une p-value unilatérale stratifiée <0,0001 soit une différence significative au seuil pré-spécifié pour cette première analyse intermédiaire (p= 0,01). Cette analyse ayant été significative, elle a été considérée comme l'analyse principale de l'étude sur ce critère.

Les données de survie globale (SG) n'étaient pas matures et aucun gain n'a pu être démontré sur ce critère à la date de l'analyse (analyse intermédiaire de la SG).

→ Tolérance

Le lorlatinib a un profil de toxicité acceptable mais marqué par notamment la survenue d'effets sur le système nerveux central (en particulier effets cognitifs et troubles de l'humeur majoritairement de grades 1-2).

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors même qu'une étude en double aveugle était réalisable. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible (qualité de vie notamment). Néanmoins, il est à noter que les résultats sur la survie sans progression et la réponse tumorale ont été évalués par un comité de revue indépendant (CRI).
- le comparateur de l'étude est le crizotinib qui était un comparateur cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude mais qui ne représente plus une option de traitement préconisée en 1^{ère} ligne dans la pratique clinique actuelle, ce qui limite la portée des résultats de cette étude. L'alectinib (AMM datant du 18/12/2017) ou le brigatinib (AMM datant du 22 novembre 2018) sont actuellement les traitements à privilégier dans cette indication (cf. stratégie thérapeutique). Toutefois, compte tenu du caractère concomitant de leur développement avec celui du lorlatinib aucune comparaison directe n'est attendue avec ces produits.
- à l'analyse intermédiaire (du 20 mars 2020), considérée comme l'analyse principale pour la SSP, la quantification de l'effet (ampleur du gain en mois) ne peut être déterminée dans la mesure où la médiane de SSP dans le groupe lorlatinib n'a pas été atteinte, cependant une réduction statistiquement significative de la SSP a bien été démontrée (HR=0,28 ; IC95% [0,19 ; 0,41] ; p <0,0001).
- à la date de l'analyse principale de la SSP, analyse intermédiaire de la SG, aucun gain n'a été démontré sur la survie globale (données sur la survie globale immatures). L'étude est toujours en cours (cf. 7.5 programme d'études avec la soumission notamment des données de SG

attendue pour 2025 dans le cadre de la mise en place d'une étude d'efficacité post-autorisation (PAES)).

- en raison du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur les résultats de qualité de vie.
- les patients avec des métastases symptomatiques au niveau du SNC ont été exclus de l'étude. Les résultats concernant l'efficacité intracrânienne de lorlatinib sont issus soit de critère secondaire sans gestion du risque alpha, soit d'analyses en sous-groupe, et ont donc un caractère purement exploratoire.
- en termes de tolérance, la proportion de patients avec des EI graves (toutes causes) a été plus élevée dans le groupe lorlatinib par rapport au groupe crizotinib (34,2% dans le groupe lorlatinib et 27,5% dans le groupe crizotinib). Celle avec des EI de grade 3 ou 4 (toutes causes) a été également plus élevée dans le groupe lorlatinib (72,5%) que dans le groupe crizotinib (55,6%). Les EI de grade 5 ont été de 4,7% dans le groupe lorlatinib et de 4,9% dans le groupe crizotinib. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été de 6,7% dans le groupe lorlatinib et de 9,2% dans le groupe crizotinib.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de LORVIQUA (lorlatinib) sur la morbidité. Une amélioration sur la survie globale et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontrée.

En conséquence, LORVIQUA n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

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

Selon l'EPAR, les résultats finaux relatifs à la survie globale de l'étude CROWN devront être fournis au deuxième trimestre 2025 (Q2 2025).

Le laboratoire a l'obligation de mettre en place l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) suivante :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication de 1ère ligne du CPNPC ALK+ avancé		
CROWN	Dans le cadre de la variation II/0015 (extension d'AMM en 1ère ligne), le laboratoire PFIZER a l'obligation de mettre en place une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité du lorlatinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats, notamment les données de survie globale (SG) de l'étude CROWN de phase III (B7461006) comparant le lorlatinib au crizotinib dans le même contexte.	30/06/2025

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication de 2ème ligne du CPNPC ALK+ avancé		
	Etudes demandées par l'EMA dans le cadre de 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.	30/06/2024
Etude ORAKLE	Étude de phase II conduite en France par l'IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique), non comparative et multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en 2ème ligne chez des patients atteints d'un CPNPC ALK positif préalablement traités en 1ère ligne par un ITK ALK de 2ème génération, alectinib ou brigatinib uniquement.	-

8. 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 du traitement systémique du CBNPC.

Dans le cas des CBNPC ayant une mutation ALK, la prise en charge a été profondément modifiée par l'arrivée de la thérapie ciblée anti ALK dont le premier représentant a été le crizotinib qui a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie systémique. D'autres ITK anti ALK ont été développés par la suite (cérétinib, alectinib, brigatinib). Selon les dernières recommandations AURA de 2022 compte tenu de la supériorité démontrée versus le crizotinib en termes de survie sans progression, l'alectinib (ALECENSA) et le brigatinib (ALUNBRIG) et LORVIQUA⁹ (lorlatinib) sont des options à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec ALK+¹⁰. L'alectinib a par ailleurs démontré sa supériorité sur la survie sans progression intracrânienne (SSP-i)¹¹.

Place de LORVIQUA (lorlatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Lorlatinib est une option de traitement supplémentaire dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ en première ligne.

Tout comme l'alectinib et le brigatinib, sa supériorité par rapport au crizotinib a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression. Au regard des données disponibles, sa place vis-à-vis de ces molécules reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, l'alectinib a démontré un effet sur les métastases cérébrales.

Par ailleurs, les conditions d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ), et après considération du rapport bénéfice/tolérance de chaque molécule.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC ALK+ à visée curative.
- ➔ Rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives cf. paragraphe relatif aux comparateurs cliniquement pertinents.
- ➔ Traitement de première intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et l'incidence du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique,
- du besoin médical partiellement couvert avec les alternatives existantes,

⁹ A la date de la rédaction des recommandations AURA, LORVIQUA ne disposait que de l'opinion positif du CHMP. Depuis l'AMM centralisée a été octroyé dans cette indication.

¹⁰ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ALUNBRIG (brigatinib) en date du 9 septembre 2020.

- des données cliniques issues d'une étude comparative versus le crizotinib ayant démontré un gain en survie sans progression mais sans démonstration sur la survie globale,
- de l'absence de conclusion formelle sur l'amélioration de la qualité de vie,
- l'absence de données permettant de démontrer un impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

LORVIQUA (lorlatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LORVIQUA (lorlatinib) est important dans cette nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'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 AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de lorlatinib par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) dans l'étude CROWN de phase III, ouverte : médiane non atteinte dans le groupe lorlatinib versus 9,3 mois dans le groupe crizotinib (HR =0,28 IC95% [0,19 ; 0,41], p <0,0001) ;
- de la non démonstration d'une amélioration sur la survie globale (données immatures) ;
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ;
- du profil de tolérance du lorlatinib marqué par notamment la survenue d'effets sur le système nerveux central (en particulier effets cognitifs et troubles de l'humeur majoritairement de grades 1-2)
- d'une comparaison indirecte ne permettant pas de se prononcer sur le bénéfice clinique du lorlatinib par rapport aux autres ITK anti ALK disponibles

la Commission de la transparence considère que LORVIQUA (lorlatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à crizotinib au même titre que l'alectinib et le brigatinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK +), non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK.

9.3 Population cible

La population cible de LORVIQUA (lorlatinib) dans cette nouvelle indication est représentée par les patients en première ligne de traitement d'un CBNPC avancé (localement avancé ou métastatique) ALK +. Faute de disponibilité de données de prévalence, cette estimation sera faite sur la base de l'incidence.

En France métropolitaine en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé à 46 363¹².

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 39 408 cas par an.

On estime à :

- 68%, la part des patients diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables, soit 26 798 patients

¹² Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.: Santé publique France, 2019.

- 32%, la part des patients diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale. Parmi ces patients, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit 5 044 patients.

Ainsi, en faisant la somme, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients ont un CBNPC de stade IIIb/IV.

Le sous type des CBNPC non épidermoïdes est estimé à 65%, soit 20 697 patients.

Le taux de translocation ALK chez ces patients est de 3,5%¹³, soit environ 724 patients.

Au total, la population cible de LORVIQUA (lorlatinib) dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à environ 720 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude CROWN, demandés au titulaire de l'AMM dans le cadre de l'étude d'efficacité post-autorisation PAES (cf. 7.5.1). Le rapport final de cette étude est prévu selon le calendrier pour le 30 juin 2025.

¹³ 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>

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27 avril 2022. Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022.	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : association de patients (ALK France cancer poumon)	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	LORVIQUA 25mg, comprimés pelliculés – Plaquette de 90 comprimés (CIP : 34009 301 896 4 1) LORVIQUA 100mg, comprimés pelliculés – Plaquette de 30 comprimés (CIP : 34009 301 770 0 6)	
Demandeur	PFIZER FRANCE	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 06/05/2019 Date des rectificatifs et teneur : 27/01/2022 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).	
	AMM conditionnelle	
	Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :	
	Description	
	Réalisation d'une étude prospective pour confirmer l'efficacité du lorlatinib après progression post alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur ALK (étude de phase IV B7461027)	30 juin 2024
Etude efficacité post-autorisation (PAES)	Description	
	Afin de mieux caractériser l'efficacité du lorlatinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats, notamment les données de survie globale (SG) de l'étude CROWN de phase III (B7461006)	30 juin 2025
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 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK+ chez les patients : - non éligible à un essai clinique actuellement en cours en France, - ayant progressé après au moins deux lignes de traitement par inhibiteur ALK. ».	
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

12. Annexe

Figure 1 : Forest Plot de la survie sans progression évaluée par le CRI - par sous-groupes – Analyse principale (20 mars 2020) - Étude CROWN (1006) – Population ITT

