

**COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)****Recommandation finale au sujet du lorlatinib (Lorbrena) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules**

<b>Médicament</b>	Lorlatinib (Lorbrena)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif) chez l'adulte dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le cériatinib ou l'alectinib.
<b>Demandeur</b>	Pfizer Canada
<b>Fabricant</b>	Pfizer Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 22 février 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 11 juin 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 5 décembre 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 30 janvier 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	Cout par comprimé de 25 mg : 112,44 \$ Cout par comprimé de 100 mg : 337,33 \$ Cout par jour : 337,33 \$ Cout par cycle de 28 jours : 8 958,38 \$

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le lorlatinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif) chez l'adulte dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le céritinib ou l'alectinib.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, parce qu'il n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du lorlatinib vu les limites des données probantes disponibles, qui proviennent d'un essai clinique non randomisé reposant sur une analyse non planifiée et dont le plan d'étude ne prévoit aucune vérification d'hypothèse particulière. Bien que le CEEP soit persuadé que le lorlatinib produit une réponse tumorale, il n'est pas en mesure de comparer ce médicament aux autres traitements offerts étant donné l'absence de données comparatives fiables sur les critères d'évaluation ayant un poids décisionnel important, comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QV).</p> <p>Le CEEP constate que le lorlatinib répond aux valeurs des patients en ce sens qu'il produit une activité antitumorale, a des effets secondaires gérables, constitue une option thérapeutique supplémentaire et est facile d'administration.</p> <p>Au prix indiqué, le lorlatinib n'est pas rentable comparativement à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique optimal. Les estimations de rapports cout/efficacité comportent une grande incertitude tenant à l'absence de données de comparaison directe dans l'évaluation économique présentée.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Possibilité de présenter une nouvelle demande de remboursement</b></p> <p>Le Comité estime qu'il serait possible de réaliser un essai clinique bien conçu chez la population de patients visée. De nouvelles données cliniques comparant le lorlatinib aux traitements actuellement offerts au Canada chez l'adulte atteint de CPNPC métastatique ALK-positif dont la tumeur a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le céritinib ou l'alectinib pourraient servir de fondement à une nouvelle demande à l'ACMTS, si elles comprenaient des données sur les paramètres d'efficacité ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QV.</p>

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

On estime qu'il y aura 29 300 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 000 décès associés à ce cancer en 2019. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % de ces cas, et environ 2 à 5 % des patients atteints de CPNPC ont la mutation au gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK). Les métastases au système nerveux central (SNC) sont très courantes dans les cas de cancer du poumon ALK-positifs; elles sont présentes chez près de 30 % des patients au moment du diagnostic, et apparaissent chez plus de 50 % des patients ayant reçu un traitement par le crizotinib à un moment ou à un autre de la maladie. Le traitement de première intention de référence du CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib ou l'alectinib. En cas de progression de la maladie, les traitements actuellement offerts en deuxième intention sont les inhibiteurs de l'ALK (alectinib ou céritinib) et le doublet de chimiothérapie à base de platine. En troisième intention, on a recours aux monochimiothérapies ou aux immunothérapies. Le groupe d'orientation clinique (GOC) compte aussi le traitement symptomatique optimal parmi les options de traitement chez cette population. Le CEEP reconnaît que, bien que des options de traitement s'offrent à ces patients, il reste un besoin d'options efficaces ayant un profil de toxicité maîtrisable.

Le Comité se penche sur un essai non randomisé de phase II, à un seul groupe, en mode ouvert et multicentrique (l'essai 1001) se penchant sur l'activité du lorlatinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC ALK-positif avancé. L'essai, toujours en cours, compte plusieurs cohortes, dont trois sont considérées comme pertinentes à la présente demande de remboursement : EXP 3B (traitement antérieur par un inhibiteur de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie), EXP 4 (traitement antérieur par deux inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie) et EXP 5 (traitement antérieur par trois inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie). La population de l'essai 1001 est composée de patients ayant reçu de nombreux traitements (radiothérapie, radiothérapie cérébrale, ou plus d'un traitement antérieur). Le Comité estime que le lorlatinib entraîne une réponse tumorale; toutefois, le taux de réponse objective (TRO) est un indicateur de substitution incertain de la survie dans le contexte du CPNPC. En outre, les critères d'évaluation secondaires présentés dans l'essai, soit la SSP, la survie sans événement (SSE), la SG et la QV, sont difficiles à interpréter sans données de comparaison directe.

Le CEEP se penche en détail sur les limites de l'essai, plus particulièrement le fait que le plan d'analyse combinée des cohortes EXP 3B à EXP 5 n'est pas précisé a priori dans le protocole et que le plan d'analyse statistique repose sur un plan d'estimation ne prévoyant aucune vérification d'hypothèse particulière (les échantillons des cohortes pertinentes ne sont pas assez grands pour permettre de détecter la signification statistique des critères d'évaluation primaires et secondaires). Ainsi, l'interprétation des résultats combinés des cohortes EXP 3B à EXP 5 ne peut que servir à formuler des hypothèses.

À la reconsidération, le Comité discute de la rétroaction du promoteur concernant l'interprétation des résultats de l'essai 1001. Le promoteur souligne que les cohortes EXP 3B à EXP 5 sont assez fiables pour justifier l'approbation conditionnelle du lorlatinib par Santé Canada. Or, le CEEP rappelle que le rôle des organismes de réglementation comme Santé Canada se limite à évaluer l'innocuité et l'activité d'un médicament. L'ACMTS, à titre d'organisme d'évaluation des technologies de la santé, a plutôt pour rôle de déterminer le bénéfice clinique net d'un médicament par rapport à ses comparateurs et de se pencher sur d'autres facteurs comme le rapport coût/efficacité, le point de vue des patients et les données probantes cliniques. La décision du CEEP quant au bénéfice clinique net d'un médicament est grandement influencée par la fiabilité des données cliniques fournies. Le Comité appuie l'interprétation de l'équipe des spécialistes de la méthodologie, selon laquelle la taille d'échantillon de chaque cohorte repose sur un plan d'estimation ne prévoyant aucune vérification d'hypothèse particulière, et que les échantillons des cohortes EXP 3B, EXP 4 et EXP 5 ne sont pas assez grands pour permettre de détecter la signification statistique des critères d'évaluation primaires et secondaires. C'est pourquoi le Comité n'est pas certain du bénéfice clinique net du lorlatinib au vu des limites des données probantes disponibles.

En ce qui concerne l'innocuité du lorlatinib, des événements indésirables de grades 3 et 4 sont signalés chez plus de 40 % des patients (cohortes EXP 3B à EXP 5). Notons que la majorité de ces événements sont de nature biochimique (p. ex. hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie). Le lorlatinib peut être associé à des effets neurocognitifs, puisqu'il pénètre le SNC; ces effets suscitent une certaine inquiétude, comme ils ne se produisent pas couramment avec d'autres inhibiteurs de l'ALK. Enfin, il n'y a eu aucun décès lié au traitement durant l'essai. Dans l'ensemble, le profil de toxicité du lorlatinib semble maîtrisable et concorde avec celui d'autres inhibiteurs de l'ALK. Cependant, l'essai 1001 a un devis non comparatif, ce qui complique l'interprétation de ces résultats.

D'après les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, les patients sont à la recherche d'options de traitement qui maîtrisent la maladie, retardent la progression, prolongent la survie, entraînent des effets secondaires gérables, maintiennent la QV, sont faciles d'administration et n'entraînent pas de coûts pour eux. Les patients et les aidants ayant une expérience du lorlatinib indiquent que les effets secondaires sont gérables, bien que la moitié des répondants mentionnent la neuropathie ainsi que la perte cognitive et de mémoire. Les patients font état d'une amélioration de leurs symptômes, de la stabilité de leur maladie et d'un fonctionnement accru. Le Comité note que le lorlatinib est un traitement oral qui pourrait être administré à la maison, et que les patients veulent plus d'options de traitement ciblant leur génotype. Cancer pulmonaire Canada (CPC) comprend que le Comité soit réticent à accepter des données de phase II, mais demande au Comité d'émettre une recommandation de remboursement sous réserve de conditions afin de permettre la collecte de données sur l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie tout en permettant aux patients qui ont besoin de ce traitement de continuer à vivre. Le CEEP conclut que le lorlatinib respecte les valeurs des patients, en ce qu'il a une activité antitumorale et a des effets secondaires maîtrisables, qu'il offre une option supplémentaire, et qu'il s'administre facilement. Toutefois, il n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur le bénéfice du lorlatinib par rapport aux autres options thérapeutiques.

Par ailleurs, les cliniciens de CPC font valoir que les résultats d'essais cliniques de phase II et de phase III sont cohérents lorsqu'il est question de traitements ciblés. Les essais de phase II servent surtout à formuler des hypothèses et visent à déterminer si un médicament est assez prometteur pour justifier la tenue d'un essai de confirmation de phase III. Le CEEP se penche sur la rétroaction du promoteur, d'un groupe de défense des patients (CPC) et des cliniciens inscrits, qui soulignent la constance des résultats des essais de phase II et de phase III lorsqu'il est question de traitements ciblés. Les membres cherchent à déterminer s'il est raisonnable de s'attendre à ce que les résultats de l'essai de phase II sur le lorlatinib se traduisent en une efficacité confirmée. Ils concluent qu'il n'y a pas de garantie que les résultats de l'essai de phase II (l'essai 1001) se confirmeront. En outre, bien que le Comité ait déjà, dans certaines circonstances, émis une recommandation de remboursement s'appuyant sur des données de phase II, par principe, il mène chaque examen de façon individuelle (sans égard aux examens antérieurs), en fonction des données probantes présentées. Il répète que, s'il croit que le lorlatinib entraîne une réponse tumorale, il n'est pas convaincu, vu les limites quant au plan d'essai et à l'interprétation des résultats, du bénéfice clinique net du médicament.

Le Comité se penche sur la faisabilité de réaliser un essai clinique randomisé (ECR) de phase III dans ce contexte; il juge qu'il serait faisable de mener un ECR comparant le médicament à l'alectinib, au céritinib et au crizotinib chez les patients ayant un cancer ALK-positif. Le CEEP juge donc qu'il serait possible de mener un ECR chez la population visée par la demande de remboursement. De nouvelles données cliniques comparant le lorlatinib aux traitements actuellement offerts au Canada chez l'adulte atteint de CPNPC métastatique ALK-positif dont la tumeur a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le céritinib ou l'alectinib pourraient servir de fondement à une nouvelle demande à l'ACMTS, si elles comprenaient des données sur l'efficacité comparative ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QV. À la reconsidération, le CEEP revient sur la rétroaction du promoteur et des cliniciens inscrits concernant la faisabilité de mener un essai de phase III. Le promoteur juge que la production de données comparatives supplémentaires (un nouvel ECR) va à l'encontre des commentaires du GOC, des cliniciens et des patients. Les cliniciens inscrits estiment que, bien qu'il soit faisable de mener un ECR, il n'est pas raisonnable de le faire pour des raisons scientifiques et éthiques. Selon le GOC, un essai de phase III comparant le lorlatinib à un doublet de chimiothérapie pourrait répondre à une question sur l'ordre des traitements (le lorlatinib devrait-il venir avant ou après la chimiothérapie?) et qu'il ne répondrait pas à la question à savoir si le lorlatinib devrait être offert. Le GOC mentionne aussi qu'une étude contre placebo serait contraire à l'éthique et infaisable. Le Comité reconnaît qu'il pourrait être difficile de mener un ECR; cependant, il n'en demeure pas moins que les résultats combinés de l'essai 1001 reposaient sur une analyse non planifiée ne prévoyant aucune analyse d'hypothèse particulière. Le CEEP estime qu'il serait possible de mener un essai clinique bien conçu chez la population visée ici et que les données d'un essai de cette nature pourraient servir de fondement à une demande de reconsidération à l'ACMTS, si elles comprenaient des données sur l'efficacité ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QV.

Le Comité se penche sur le rapport cout/efficacité du lorlatinib comparativement à la chimiothérapie (pemetrexed avec un platine [cisplatine ou carboplatine]) et au traitement symptomatique optimal d'après l'évaluation économique présentée et l'analyse faite de cette évaluation par le groupe d'orientation économique (GOE). Le CEEP discute de la comparaison indirecte deux à deux ajustée sans comparateur commun entre le lorlatinib et la chimiothérapie, ainsi que de la métaanalyse sur laquelle repose la comparaison entre le lorlatinib et le traitement symptomatique optimal. Il appuie les limites soulevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie et le GOC, notamment la comparaison indirecte sans comparateur commun et le fait que les patients avaient déjà reçu un doublet de chimiothérapie comprenant un platine, alors que ni la présente demande de remboursement ni les cohortes de l'essai 1001 n'exigeaient de chimiothérapie antérieure par un platine. On note aussi que la métaanalyse porte sur les patients atteints de CPNPC, tandis que la présente demande porte expressément sur les patients atteints de CPNPC ALK-positif. Dans l'ensemble, le Comité conclut que les résultats doivent être interprétés avec prudence, et qu'on ignore avec certitude l'ampleur de l'effet du lorlatinib par rapport aux autres traitements offerts.

La meilleure estimation du GOE comparant le lorlatinib à la chimiothérapie et au traitement symptomatique optimal repose sur les ajustements suivants : changer le rapport des risques instantanés (RRI) pour la survie globale en se servant d'une hypothèse plus plausible pour la SG (chimiothérapie contre lorlatinib), choisir une distribution statistique appropriée pour extrapoler la SSP, prendre en compte les coûts du traitement après la progression de la maladie et émettre l'hypothèse qu'une proportion égale de patients reçoit un traitement actif après la progression. Le Comité se demande si le coût du pemetrexed et du carboplatine reflète véritablement les prix génériques, et souligne qu'un coût gonflé pourrait fausser le rapport coût/efficacité en faveur du lorlatinib. Il serait plausible que la meilleure estimation du GOE comparant le lorlatinib à la chimiothérapie et au traitement symptomatique optimal soit en fait une sous-estimation; une réduction de prix de 75 % pourrait compenser cette sous-estimation et réduire le degré d'incertitude des estimations du rapport coût/efficacité. En fin de compte, le CEEP conclut que, au prix indiqué, le lorlatinib n'est pas rentable comparativement à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique optimal, et qu'il existe une incertitude considérable dans les estimations du rapport coût/efficacité en raison de l'absence de données comparatives directes et des limites des estimations d'efficacité issues de l'essai clinique de phase II disponible et des analyses par comparaison indirecte incluses dans l'évaluation économique du promoteur.

Enfin, le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de rembourser le lorlatinib. À l'heure actuelle, le céritinib et l'alectinib sont remboursés par la plupart des autorités; le Comité mentionne en outre qu'il existe des options de traitement de deuxième intention et d'intention ultérieure pour les patients atteints de CPNPC ALK-positif qui ne répondent pas au crizotinib et à au moins un autre inhibiteur de l'ALK, ou dont la maladie a progressé durant un traitement par le céritinib ou l'alectinib. En ce qui concerne la population admissible, le CEEP remarque que la demande ne vise pas les patients vierges de tout traitement atteints de CPNPC ALK-positif, les patients ayant déjà été traités atteints de CPNPC ROS1-positif ou les patients atteints de CPNPC ALK-positif dont la maladie a progressé après un traitement par le crizotinib seulement. Pour ce qui est des facteurs de mise en œuvre, le CEEP se penche sur le coût et l'impact budgétaire du lorlatinib, de même que sur sa facilité d'administration (voie orale). Il reconnaît toutefois que, dans certaines provinces et certains territoires, les médicaments à prise orale ne sont pas financés par le même mécanisme que les anticancéreux d'administration intraveineuse, ce qui pourrait limiter l'accès pour les patients. Enfin, le Groupe consultatif provincial (GCP) aimerait éclaircir l'ordre à suivre en ce qui concerne les traitements ciblés à prise orale (choix de l'inhibiteur de l'ALK en première intention ainsi que d'autres traitements ciblant l'ALK), les chimiothérapies intraveineuses et les immunothérapies contre le CPNPC ALK-positif.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients : l'Ontario Lung Association (OLA) et Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de neuf cliniciens inscrits : un exposé collectif de sept cliniciens de CPC, et un exposé collectif de deux cliniciens du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action Cancer Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts des patients, l'OLA et CPC;
- neuf cliniciens – commentaires prenant la forme d'un exposé collectif des sept cliniciens de CPC et d'un exposé collectif des deux cliniciens du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Pfizer Canada ULC.

La recommandation initiale du CEEP était de ne pas rembourser le lorlatinib dans le traitement du CPNPC métastatique ALK-positif chez l'adulte dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le céritinib ou l'alectinib. D'après la rétroaction obtenue, le promoteur, les groupes de défense des patients et les cliniciens inscrits sont défavorables à la recommandation initiale. Le GCP y est partiellement favorable et appuie la conversion rapide.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du lorlatinib dans le traitement du CPNPC métastatique ALK-positif chez l'adulte dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK ou dont la maladie a progressé au cours d'un traitement par le céritinib ou l'alectinib.

### Étude retenue : un essai non randomisé de phase II, à un seul groupe, en mode ouvert, toujours en cours (l'essai 1001)

La revue systématique du PPEA porte sur un essai non randomisé de phase II, à un seul groupe, en mode ouvert, multicentrique et toujours en cours (l'essai 1001) se penchant sur l'activité du lorlatinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC ALK-positif avancé.

L'essai 1001 recrute, entre le 15 septembre 2015 et le 3 octobre 2016, 276 patients dans 47 centres de 14 pays, y compris le Canada. Il n'y a pas de répartition aléatoire; les patients reçoivent 100 mg de lorlatinib une fois par jour. Ils sont classés dans les cohortes suivantes :

- EXP 1 — aucun traitement antérieur (n = 30)
- EXP 2 — crizotinib seulement (n = 27)
- EXP 3A — crizotinib et chimiothérapie (n = 32) ou EXP 3B — un inhibiteur de l'ALK de deuxième génération, avec ou sans chimiothérapie (n = 28)
- EXP 4 — deux inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie (n = 65)
- EXP 5 — trois inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie (n = 46)
- Les patients ayant une tumeur ROS 1 positive sont placés dans la cohorte EXP 6 — tout traitement antérieur (n = 47).

### Population étudiée : les cohortes EXP 3B à 5 sont jugées pertinentes pour la présente demande

Voici les principaux critères d'admissibilité : âge adulte (18 ans et plus), diagnostic confirmé par un examen histologique ou cytologique de CPNPC métastatique porteur d'un réarrangement du gène de l'ALK ou du gène ROS1, indice ECOG de 0 à 2. Trois des cohortes (n = 139), soit EXP 3B (un inhibiteur de l'ALK de deuxième génération, avec ou sans chimiothérapie [n = 28]), EXP 4 (deux inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie [n = 65]) et EXP 5 (trois inhibiteurs de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie [n = 46]), sont jugées pertinentes pour la demande de remboursement.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : les critères d'évaluation principaux (TRO et TRO intracrânien) sont des indicateurs de substitution incertains de la survie

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont le TRO, le TRO intracrânien, la SSP, la SSE et la SG. Le CEEP examine les critères d'évaluation principaux : le TRO et le TRO intracrânien. Au 15 mars 2017, la durée médiane du suivi est de 7,0 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 5,6 à 12,7) dans la cohorte EXP 3B et de 7,2 mois (IC à 95 % de 6,9 à 7,2) dans les cohortes EXP 4 et EXP 5. Neuf patients (33,3 %, IC à 95 % de 16,5 à 54,0) de la cohorte EXP 3B et quarante-trois patients (38,7 %, IC à 95 % de 29,6 à 48,5) des cohortes EXP4 et EXP 5 ont un TRO confirmé. Un patient (3,7 %) de la cohorte EXP 3B et deux patients (1,8 %) des cohortes EXP 4 et EXP 5 ont une réponse complète (RC), et huit (29,6 %) et 41 patients (36,9 %) ont une réponse partielle (RP).

Au 2 février 2018, la durée médiane du suivi est de 9,9 mois (cohortes EXP 4 et EXP 5). Le TRO est légèrement supérieur dans les cohortes EXP 3B, EXP 4 et EXP 5; globalement, il est de 40,3 %.

Au 15 mars 2017, pour le TRO intracrânien, cinq patients (55,6 %; IC à 95 % de 21,2 à 86,3) de la cohorte 3B et vingt-six patients (53,1 %; IC à 95 % de 38,3 à 67,5) des cohortes EXP 4 et EXP 5 ont un TRO confirmé. Un patient (11,1 %) de la cohorte EXP 3B et dix (20,4 %) des cohortes EXP 4 et 5 ont une RC. Quatre patients (44,4 %) de la cohorte EXP 3B et seize (32,7 %) des cohortes EXP 4 et 5 ont une RP. Au 2 février 2018, par rapport aux résultats antérieurs (15 mars 2017), le TRO intracrânien confirmé est plus élevé dans la cohorte EXP 3B et semblable dans les cohortes EXP 4 et EXP 5. Le TRO intracrânien agrégé est de 54,4 %.

La SSP, la SSE et la SG sont des critères d'évaluation secondaires. La SSP médiane est de 5,5 mois dans la cohorte EXP 3B et de 6,9 mois dans les cohortes EXP 4 et EXP 5 au 2 février 2018; la SSE à 12 mois est de 27,3 % et de 33,3 %, et la SSE à 18 mois est de 21,9 % et de 23,1 %, respectivement. La SSE agrégée (cohortes EXP 3B à EXP 5) est de 32,1 % à 12 mois et de 22,6 % à 18 mois.

Au 2 février 2018, la durée médiane du suivi de la SG est d'environ 20 mois pour les trois cohortes. La SG médiane est de 21,1 mois (IC à 95 % de 12,3 à [non atteinte]) dans la cohorte EXP 3B et de 19,2 mois (IC à 95 % de 15,4 à [non atteinte]) dans les cohortes EXP 4 et EXP 5.

Le GOC conclut que le lorlatinib pourrait entraîner un bénéfice clinique net chez les patients dont la maladie a progressé durant un traitement antérieur par l'alectinib ou le céritinib ou par le crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK. Il reconnaît toutefois que cette conclusion s'accompagne d'une certaine incertitude, comme elle repose sur un essai de phase II, à un seul groupe, faisant une analyse statistique non planifiée (l'analyse combinée des cohortes EXP 3B à EXP 5 n'est pas décrite à priori dans le protocole, et la taille des échantillons des trois cohortes n'est pas assez puissante pour détecter la signification statistique pour les critères d'évaluation principaux et secondaires), utilisant des indicateurs de substitution comme critères principaux, soit le TRO et le TRO intracrânien. Le GOC souligne que l'essai ne précise pas d'avance ce qui serait considéré comme un taux de réponse d'importance clinique, et qu'il n'y a pas suffisamment de données solides pour conclure qu'un taux de réponse de 40% entraînera un bénéfice d'importance clinique selon les indicateurs classiques comme la durée de survie ou la QV.

### Résultats rapportés par les patients : effet variable sur la QV, difficile à interpréter

Les questionnaires QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sont administrés chaque cycle, pour un maximum de 24 fois. L'amélioration de la QV est définie comme étant une augmentation de 10 points ou plus par rapport au début de l'étude, et la détérioration, comme une diminution de 10 points ou plus. On parle d'une QV stable si le patient n'a connu ni amélioration, ni détérioration. Au 15 mars 2017, 128 des 275 patients ayant un CPNPC ALK-positif des cohortes EXP 3B à EXP 5 sont évaluable pour ce qui est des résultats rapportés par les patients. En tout, 38,3 % des patients font état d'une amélioration de la QV globale, 38,3 %, d'une QV globale stable, et 23,4 %, d'une détérioration de la QV globale. Ces données sont difficiles à interpréter vu la nature non comparative de l'étude et les limites soulevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie.

### Limites : essai à un seul groupe, analyse combinée non décrite à priori, taille des échantillons insuffisante pour détecter les différences, résultats rapportés par les patients descriptifs seulement

Le CEEP se penche sur les principales limites soulevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie. D'abord, bien que cet essai de phase II compte plusieurs cohortes (EXP 1 à EXP 6), seules les cohortes EXP 3B à EXP 5 sont pertinentes pour la présente évaluation. Le protocole ne prévoit pas de plan d'analyse combinée pour ces trois cohortes. De plus, la taille des échantillons des cohortes EXP 3B, EXP 4 et EXP 5 n'est pas assez puissante pour détecter la signification statistique pour les critères d'évaluation primaires et secondaires. Ainsi, l'interprétation des données combinées est limitée. Le promoteur, dans sa rétroaction sur la recommandation initiale, conteste l'interprétation selon laquelle les résultats de l'essai 1001 ne peuvent que servir à formuler des hypothèses. Il souligne que les cohortes EXP 3B à EXP 5 sont assez robustes pour justifier l'approbation conditionnelle de Santé Canada. En guise de réponse, l'équipe des spécialistes de la méthodologie fait remarquer que l'article même de l'essai indique que la taille de l'échantillon de chaque cohorte repose sur un plan d'estimation ne prévoyant pas de vérification d'hypothèse particulière. Le promoteur clarifie à la réunion de contrôle que, au début de l'étude, les données n'étaient disponibles que pour l'activité des inhibiteurs de l'ALK postérieurs au crizotinib, et non pour les autres cohortes que le promoteur a analysées; c'est pourquoi l'étude repose sur un plan d'estimation simple visant à évaluer l'activité du lorlatinib après différents traitements. Par conséquent, la taille d'échantillon des cohortes EXP 3B, EXP 4 et EXP 5 n'est pas assez puissante pour détecter la signification statistique pour les critères d'évaluation primaires et secondaires. En outre, l'étude est un essai à un seul groupe; ainsi, on ne peut pas évaluer l'efficacité clinique comparative. Le protocole ne prévoit pas de méthodes pour détecter les comparaisons multiples pour les critères d'évaluation primaires et secondaires. Par ailleurs, les constatations touchant les résultats rapportés par les patients sont descriptives seulement. On ignore si les patients qui n'ont pas rempli le questionnaire EORTC QLQ C30 au début de l'étude et ceux qui l'ont fait pourraient avoir des caractéristiques différentes. Enfin, environ 20 % des écarts importants au protocole sont attribués aux critères d'inclusion, ce qui laisse croire à un possible biais de sélection et à une incidence sur la taille d'échantillon des cohortes.

En l'absence d'un ECR comparant le lorlatinib à la chimiothérapie, le promoteur présente une comparaison indirecte deux à deux ajustée sans comparateur commun entre ces deux options thérapeutiques. De même, en l'absence d'un ECR comparant le lorlatinib au traitement symptomatique optimal, le promoteur présente une métaanalyse publiée dont les données guident cette comparaison. Ces analyses sont utilisées dans l'analyse cout/efficacité comparant le lorlatinib à la chimiothérapie et au traitement symptomatique optimal. Bien que le GOC mentionne que la comparaison indirecte deux à deux ajustée sans comparateur commun a un cadre raisonnable, d'après l'équipe des spécialistes de la méthodologie, il faut interpréter les résultats globaux avec prudence. Notons qu'aucune comparaison n'a été effectuée entre le lorlatinib et la chimiothérapie pour le critère d'évaluation de la SG en raison du manque de données.

Le GOC juge que la métaanalyse a peu de validité externe en ce qui concerne le cancer du poumon ALK-positif. L'équipe des spécialistes de la méthodologie souligne quant à elle plusieurs limites de la métaanalyse dans le rapport d'orientation clinique, plus particulièrement, comme le remarque le GOC, le fait que la métaanalyse porte sur l'ensemble des patients atteints de CPNPC, alors que la population visée ici est celle des patients ayant un cancer ALK-positif. L'équipe de la méthodologie soulève également des réserves quant à la déclaration de la qualité méthodologique des études retenues.

### Innocuité : événements indésirables de nature biochimique, effets neurocognitifs, maîtrisables

Au 15 mars 2017, une analyse d'innocuité est menée sur 275 patients (cohortes 1 à 6), qui reçoivent du 100 mg de lorlatinib par voie orale une fois par jour selon des cycles de 21 jours. L'évènement indésirable attribuable au traitement (EIAT) le plus courant est l'hypercholestérolémie, qui touche 224 patients (81 %); viennent ensuite l'hypertriglycéridémie, qui touche 166 patients (60 %), l'œdème, qui en touche 119 (43 %), et la neuropathie périphérique, qui touche 82 patients (30 %). Les EIAT de grade 3 ou 4 les plus souvent signalés sont l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, qui touchent toutes deux 43 patients (16 %). En tout, 19 patients (7 %) sur 275 sont touchés par des EIAT graves, tous grades confondus. Les effets cognitifs sont les EIAT graves les plus courants : ils touchent deux patients (0,7 %). Sept patients (3 %) cessent le traitement en raison d'EIAT. Les motifs de retrait permanent de l'étude sont la labilité affective, les troubles cognitifs, l'état de confusion, les hallucinations (auditives/visuelles), l'hydrocéphalie, la leucocytose, la pneumonite et l'acouphène.

Dans la cohorte combinée EXP 3B à EXP 5 (données au 2 février 2018), des événements indésirables de grade 3 et de grade 4 sont déclarés chez respectivement 51 patients (36,7 %) et 9 patients (6,5 %). Dix-neuf patients (13,7 %) sont atteints d'hypercholestérolémie de grade 3 et un (0,7 %), de grade 4; vingt patients (14,4 %) sont atteints d'hypertriglycéridémie de grade 3 et cinq (3,6 %), de grade 4.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin continu d'options de traitement efficaces ayant un profil de toxicité maîtrisable

Le traitement de première intention de référence du CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib ou l'alectinib. En cas de progression de la maladie, les traitements actuellement offerts en deuxième intention sont les inhibiteurs de l'ALK (alectinib ou céritinib) et le doublet de chimiothérapie à base de platine. En troisième intention, on se tourne vers les monochimiothérapies ou les immunothérapies. Le GOC estime que le traitement symptomatique optimal constitue aussi une option chez la population à l'étude. Bien que des options de traitement s'offrent aux patients atteints de CPNPC ALK-positif, il existe un besoin continu d'options ayant un profil de toxicité plus maîtrisable.

### Commentaires de cliniciens inscrits : les cliniciens de CPC avancent que les résultats de l'essai de phase II prouvent le potentiel du lorlatinib

Les cliniciens jugent que l'accès à plusieurs traitements successifs ciblant l'ALK serait bénéfique pour les patients ayant un cancer ALK-positif, chez qui il existe un besoin non comblé. Les cliniciens estiment que l'accès à de nouveaux traitements se traduit directement par une amélioration de la SG. Selon eux, le principal avantage du lorlatinib est qu'il offre un traitement de plus avant le recours à la chimiothérapie dans cette indication. Les cliniciens reconnaissent que le lorlatinib ne remplace aucun traitement actuel. Ils mentionnent que, comparativement au lorlatinib, les autres options de traitement (chimiothérapie, immunothérapie) offrent un avantage limité et sont assortis de plus d'effets toxiques. Selon les cliniciens, les critères d'admissibilité de l'essai de phase II sont applicables à la pratique clinique. En ce qui concerne l'ordre des traitements, le lorlatinib serait utilisé après un inhibiteur de l'ALK de prochaine génération. Par ailleurs, les cliniciens n'ont pas trouvé de données probantes concluantes sur le nombre d'inhibiteurs qu'un patient devrait recevoir dans un traitement. Ils ne jugent pas nécessaire de mener des tests de combinaisons avec le lorlatinib.

Les cliniciens de CPC font remarquer que, d'après des évaluations antérieures du PPEA et l'expérience clinique, les essais cliniques de phase II et III sont remarquablement cohérents lorsqu'il est question de traitements ciblés. Ainsi, selon eux, les résultats de l'essai de phase II prouvent le potentiel du lorlatinib. Ils craignent qu'un délai dans la recommandation de remboursement entraîne des délais inutiles dans l'accès des patients au médicament.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints de CPNPC : options de traitement, maîtrise de la maladie, retard de la progression, prolongation de la survie, effets secondaires maîtrisables, maintien de la QV, facilité d'administration, et absence de coûts pour les patients

Du point de vue du patient, le cancer du poumon est associé à de nombreux symptômes : douleur (très intense par moments), toux persistante, respiration sifflante, toux avec crachat sanglant, inconfort à la déglutition, douleur thoracique, enrouement, perte d'appétit et perte de poids, essoufflement, faiblesse et fatigue extrême ou épuisement. Les répondants mentionnent que la maladie altère leur capacité à travailler, à voyager, à sociabiliser et à participer à des activités récréatives et sportives et qu'elle affecte leurs relations avec leur famille et leurs amis, leur autonomie, leur bien-être affectif et leur situation financière.

Du point de vue de l'aidant, la maladie est associée à l'anxiété, à l'inquiétude, aux symptômes dépressifs et à la détresse psychologique. Les répondants mentionnent qu'un traitement à prise orale entraînant des effets secondaires moins nombreux et plus maîtrisables rend les patients indépendants, fonctionnels et actifs, ce qui permet aux aidants de continuer à travailler et d'être plus productifs.

Les patients veulent des options de traitement qui maîtrisent la maladie, retardent la progression, prolongent la survie, ont des effets secondaires maîtrisables, maintiennent la QV et sont faciles d'administration, et pour lesquelles ils n'ont pas à déboursier.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : les répondants ayant une expérience du lorlatinib trouvent les effets secondaires maîtrisables

Les patients et les aidants ayant une expérience du lorlatinib jugent que les effets secondaires du médicament sont maîtrisables. La moitié d'entre eux font état de neuropathie ainsi que de perte cognitive et de mémoire pendant le traitement. Dans certains cas, ces effets secondaires nécessitent un traitement, par exemple du counseling et de la médication pour prendre en charge la dépression et l'hypercholestérolémie. Les patients mentionnent également une amélioration de leurs symptômes, la stabilité de la maladie et une amélioration du fonctionnement. Certains peuvent retourner au travail ou reprendre l'activité physique régulière et sont capables de passer plus de temps avec leur famille et leurs amis.

Les résultats les plus importants pour les patients et leurs aidants sont les suivants : cesser ou ralentir la progression de la maladie; réduire la douleur, la fatigue, la toux et l'essoufflement; améliorer l'appétit et le niveau d'énergie. Les patients insistent sur leur désir de retrouver leur énergie, d'être capable d'en faire plus en une journée avant d'être épuisés. La QV est importante pour eux, et ils veulent être plus autonomes et avoir moins besoin d'aide. Enfin, ils aimeraient que le coût de nouveaux traitements soit faible ou nul (éviter de devoir déboursier).

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse coût/efficacité et analyse coût/utilité

Le GOE se penche sur l'analyse coût/efficacité et l'analyse coût/utilité comparant le lorlatinib à la combinaison pemetrexed-chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou carboplatine). Le promoteur présente également une comparaison du lorlatinib avec le traitement symptomatique optimal (défini comme étant tout médicament, traitement ou thérapie symptomatique autres que la chimiothérapie).

### Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

Le modèle présenté est un modèle à survie partitionnée. Les paramètres d'efficacité du modèle sont estimés à partir des cohortes EXP 3B à EXP 5 de l'essai 1001, d'une comparaison indirecte deux à deux ajustée sans comparateur commun menée par le promoteur et d'une métaanalyse publiée. Les coûts de médicaments sont estimés d'après des examens antérieurs du PPEA et des études canadiennes publiées. Les valeurs d'utilité sont estimées au moyen de l'essai 1001, à l'aide du questionnaire QLQ-C30 avec mise en correspondance avec le questionnaire EQ-5D-3L de l'EORTC. L'utilisation des ressources est estimée d'après des études canadiennes et les opinions d'experts.

## Couts liés au médicament : cout supérieur à la chimiothérapie

	Cout unitaire	Posologie	Cout par cycle de 28 jours
Lorlatinib	112,44 \$ le comprimé de 25 mg 337,33 \$ le comprimé de 100 mg	100 mg par jour	8 958,38 \$
<b>Chimiothérapie</b>			
Pemetrexed	83,18 \$ le flacon de 100 mg	500 mg/m <sup>2</sup> toutes les trois semaines (871,32 mg pour une personne de poids moyen)	966,36 \$
Cisplatine	19,00 \$ pour 100 mg	75 mg/m <sup>2</sup> toutes les trois semaines (130,70 mg pour une personne de poids moyen)	33,11 \$
Carboplatine	106,12 \$ pour 50 mg	500 mg toutes les trois semaines	981,49 \$

Le CEEP remarque que le cout du lorlatinib est plus élevé que celui de la chimiothérapie. Il se demande en outre si les couts du pemetrexed et du carboplatine reflète bien les prix génériques, soulignant que l'utilisation d'un cout supérieur pour ces médicaments fausserait le rapport cout/efficacité en faveur du lorlatinib.

### Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable

#### Voici les meilleures estimations du GOE quant au cout et à l'efficacité différentiels du lorlatinib par rapport à la chimiothérapie :

- La meilleure estimation du GOE serait vraisemblablement de 237 125 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. D'après le GOE, il s'agit de la meilleure estimation parce qu'elle repose sur une hypothèse plausible de l'avantage du lorlatinib sur la SG par rapport à la chimiothérapie et une extrapolation prudente de la SSP et qu'elle tient compte du cout du traitement après la progression. Cependant, l'analyse cout/efficacité repose sur des comparaisons indirectes comportant des limites majeures, de sorte que les estimations de l'effet comparatif comportent une incertitude considérable.
- Le cout différentiel selon la meilleure estimation du GOE est de 172 479 \$ (comparativement à 125 117 \$ dans la meilleure estimation du promoteur). Cette estimation est plus élevée, parce qu'elle tient compte de la poursuite du traitement par le lorlatinib après la progression de la maladie.
- L'effet clinique différentiel selon la meilleure estimation du GOE est de 0,73 AVAQ (comparativement à 0,94 AVAQ, dans la meilleure estimation du promoteur). Cette estimation différentielle est plus faible dans la nouvelle analyse, parce que le GOE a modifié l'hypothèse concernant l'avantage du lorlatinib sur la SG par rapport à la chimiothérapie.

#### Voici les meilleures estimations du GOE quant au cout et à l'efficacité différentiels du lorlatinib par rapport au traitement symptomatique optimal :

- La meilleure estimation du GOE serait vraisemblablement de 153 113 \$ l'AVAQ gagnée. D'après le GOE, cette estimation utilise une extrapolation appropriée pour la SSP et tient compte du cout du traitement après la progression. Cependant, l'analyse cout/efficacité repose sur des données probantes indirectes sur la SG, de sorte que les estimations de l'effet comparatif comportent une incertitude considérable.
- Le cout différentiel selon la meilleure estimation du GOE est de 191 961 \$ (comparativement à 142 709 \$ dans la meilleure estimation du promoteur). Cette estimation est plus élevée, parce qu'elle tient compte de la poursuite du traitement par le lorlatinib après la progression de la maladie.
- L'effet clinique différentiel selon la meilleure estimation du GOE est de 1,25 AVAQ (résultat semblable à la meilleure estimation du promoteur, qui était de 1,23 AVAQ).

D'après le GOE, la structure globale du modèle économique est appropriée. Cependant, il existe une incertitude considérable quant au bénéfice clinique du lorlatinib sur le plan de la SG et de la SSP comparativement à la chimiothérapie et au traitement symptomatique optimal (TSO). Il n'y a pas de données probantes comparant directement les estimations de la survie des comparateurs et du lorlatinib. L'essai 1001 mené par le promoteur est un essai à un seul groupe de phase II; ainsi, l'effet relatif des traitements repose sur une comparaison indirecte deux à deux ajustée pour la chimiothérapie, et sur la population générale des patients atteints de CPNPC pour le TSO. De plus, il n'y a pas de données probantes comparant directement les valeurs d'utilité, et les événements indésirables ne sont pas bien modélisés dans l'évaluation économique. Selon le choix du modèle paramétrique de la SSP, les hypothèses sur le rapport

des risques instantanés de la SG et le temps de traitement ont une incidence importante sur les résultats économiques. Ainsi, la meilleure estimation du GOE est plus plausible pour ce qui est du rapport cout/efficacité; toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence vu les incertitudes des analyses économiques.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : dans certaines provinces et certains territoires, les médicaments à prise orale ne sont pas financés par le même mécanisme que les anticancéreux d'administration intraveineuse

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est menée du point de vue d'un payeur public national (excluant le Québec). D'après le GOE, l'approche globale de l'AIB semble raisonnable et appropriée.

Les facteurs influençant le plus l'AIB sont le nombre estimé de patients atteints d'adénocarcinome, le pourcentage de patients ayant un cancer ALK-positif, la proportion présumée de patients admissibles qui se verraient prescrire du lorlatinib s'il était remboursé, le cout du lorlatinib et sa part de marché, ainsi que le cout des autres options de traitement.

Une limite importante de l'AIB soulignée par le GOE est le fait qu'elle ne tient pas compte des couts d'administration des traitements, un choix prudent, puisque le cout du lorlatinib, qui s'administre par voie orale, sera plus bas que celui des schémas à administration intraveineuse. Le GOE mène des analyses de sensibilité supplémentaires et constate qu'une hausse de la proportion présumée des patients atteints de CPNPC ayant un adénocarcinome augmente l'estimation de l'AIB.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de rembourser le lorlatinib. Il souligne que la plupart des autorités remboursent le céritinib et l'alectinib, et reconnaît qu'il existe des options de deuxième intention et d'intentions ultérieures pour les patients ayant un CPNPC ALK-positif chez qui le traitement par le crizotinib et par au moins un autre inhibiteur de l'ALK a échoué, ou dont la maladie a progressé durant un traitement par le céritinib ou l'alectinib. Pour ce qui est de la population admissible, le CEEP note que la demande ne vise pas les patients ayant un cancer ALK-positif vierges de tout traitement, les patients ayant un cancer ROS1-positif ayant déjà été traités ou les patients ayant un cancer ALK-positif dont la maladie a progressé après un traitement par le crizotinib seulement. En ce qui concerne les facteurs de mise en œuvre, le CEEP discute du fait que le lorlatinib est un médicament à prise orale, et donc, qu'il est facile à administrer; le Comité souligne toutefois que, dans certaines provinces et certains territoires, les médicaments à prise orale ne sont pas financés par le même mécanisme que les anticancéreux d'administration intraveineuse. Enfin, le CEEP prend acte du fait que le GCP aimerait éclaircir l'ordre à suivre en ce qui concerne les traitements ciblés à prise orale (choix de l'inhibiteur de l'ALK en première intention ainsi que d'autres traitements ciblant l'ALK), les chimiothérapies intraveineuses et les immunothérapies contre le CPNPC ALK-positif.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

#### Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

#### Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- La Dre Catherine Moltzan et le Dr Michael Crump, qui étaient absents.
- La Dre Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du CEEP.
- Le Dr Anil Abraham Joy, qui a été exclu en raison d'un conflit d'intérêts.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du lorlatinib dans le traitement du CPNPC, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, il a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a aucune information confidentielle dans le présent document de recommandation.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

### Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).