

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 décembre 2017***Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017****alectinib*****ALECENSA 150 mg, gélule****B/224 (CIP : 34009 300 830 4 8)****B/240 (CIP : 34009 301 242 1 5)**

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XE36 (Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression, - sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed), <p>la Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	ALECENSA est une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ préalablement traités par crizotinib. En l'absence de comparaison directe, sa place vis-à-vis du céritinib n'est pas connue.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 16/02/2017 En monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (indication faisant l'objet du présent avis) 18/12/2017 : extension d'indication en première ligne du CBNPC au stade avancé ALK+.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement. 26 ATU nominatives dérogatoires octroyées entre mai 2014 et juillet 2015
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE36 Alectinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ALECENSA (alectinib) sur les listes sécurité sociale et collectivités dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK dans le CBNPC.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

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)¹. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ALECENSA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

¹ Indication non encore évaluée par la CT

Une méthode d'analyse d'ALK validée est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK (ALK-positif). Le statut ALK-positif du CBNPC doit être établi avant l'instauration du traitement par ALECENSA.

Posologie

La posologie recommandée d'ALECENSA est de 600 mg (4 gélules de 150 mg) deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 1200 mg).

Durée de traitement

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

05 BESOIN MEDICAL

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

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

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

D'après les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétiques moléculaire en 2013, environ 3,5% des patients atteints de CBNPC présentent 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)².

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

- de progression ou de rechute qui peut être doublé,
- de métastase secondaire nettement supérieur (28,3% chez les ALK+ versus 10,0% chez les EGFR+) et, notamment, concernant les métastases extra-thoraciques (34% chez les ALK+ versus 8% chez les EGFR+)³. A noter que le nombre de métastases par patient est également plus élevé chez les patients ALK+ (en moyenne 3,6 sites versus 2,5 sites).
- d'atteinte péricardique (20% versus 5-10%) et pleurale (73% versus <45%) 2 à 3 fois plus élevé⁴.

Récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique, en première (crizotinib) et seconde (crizotinib, ceritinib) ligne de traitement. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

² 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>

³ 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.

⁴ Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Après échec d'une chimiothérapie par sels de platine en première ligne et d'une thérapie ciblée par crizotinib, la monochimiothérapie par docétaxel ou pemetrexed était le traitement utilisé en 3^{ème} ligne. Le ceritinib (ZYKADIA) dispose d'une AMM (6 mai 2015) dont l'indication est la même que celle d'ALECENSA.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	TAXOTERE est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	20/12/ 2000	Important	ASMR III par rapport aux traitements palliatifs et aux chimiothérapies à même visée thérapeutique	Oui
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Non	Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.	30/03/ 2005 (Ins)		Dans le cancer bronchique non à petites cellules, ALIMTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au docétaxel.	Oui
ZYKADIA (ceritinib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK –positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	07/10/ 2015 (Ins)	Important	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3ème ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ci-dessus sont des comparateurs cliniquement pertinents à la date de réalisation des études de ALECENSA. Aujourd'hui, ZYKADIA (cérutinib) est le comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Europe	Evaluation en cours	
Japon	Oui (Juillet 2014)	AMM - Posologie : 300 mg deux fois par jour
Canada	Oui (29/09/2016)	AMM
Suisse	Oui (27/01/2017)	AMM

Cette spécialité a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 11/12/2015 avec un libellé d'indication superposable à celui en Europe.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé repose sur :

- deux études de phase I/II (études NP28761 et NP28673) non comparatives, en deuxième ligne et plus, chez des patients préalablement traités par crizotinib ayant fondée l'AMM.
- une étude comparative nommée ALUR - MO29750 dont les résultats ont été disponibles après l'octroi de l'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase I/II (NP28761)

Etude de phase I/II avec une phase de détermination de la dose maximale tolérée d'alectinib (phase I) suivie d'une phase d'extension (phase II) ayant évalué l'alectinib à la posologie de 600 mg deux fois/jour, chez des patients prétraités par crizotinib et atteints d'un CBNPC ALK+ localement avancé ou métastatique. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable de chimiothérapie.

La phase d'extension (phase II) de l'étude NP28761 avait pour objectif principal l'évaluation du taux de réponse objective.

Résultats :

Un total de 87 patients a été inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu ALECENSA par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

L'âge médian des patients était de 54 ans. Près de deux tiers des patients n'avait pas d'antécédent de tabagisme (62%). L'indice de performance ECOG à l'instauration du traitement était de 0 ou 1 pour 89,7% des patients et de 2 pour 10,3% des patients. Lors de l'inclusion dans l'étude, 99% des patients présentaient une maladie de stade IV (métastatique), 60% présentaient des métastases cérébrales. Le type histologique était un adénocarcinome dans 94% des cas. Parmi les patients inclus dans l'étude, 24% avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 76% avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

L'analyse principale a été réalisée après une durée médiane de suivi des patients de 4,8 mois. Le taux de réponse objective évalué par le comité de revue indépendant (CRI) et ayant porté uniquement sur 69 patients a été de 47,8%, IC95% : [35,6 ; 60,2]. Ces réponses étaient toutes partielles.

Le taux de réponse objective pour l'ensemble des patients inclus (n=87) évaluée par les investigateurs (critère secondaire) a été de 46%.

Résultats sur les autres critères secondaires de jugement :

- la durée médiane de la réponse a été de 7,5 mois.
- le taux de contrôle de la maladie évalué par le CRI a été de 63,8%,
- la durée médiane de survie sans progression a été de 6,3 mois.
- une réponse objective intracrânienne a été notée chez 11 des 16 patients qui présentaient des lésions du SNC à l'inclusion ; la durée médiane de cette réponse n'a pas pu être évaluée.
- la survie globale : à la date de l'analyse principale, 14% des patients étaient décédés (12/87). En raison du faible nombre de décès, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Avec un suivi supplémentaire de 15 mois (suivi médian total de 17 mois), 36 patients étaient décédés (41,4%) et la médiane de survie globale a été de 22,7 mois.

8.1.2 Etude de phase I/II (NP28673)

Etude de phase I/II non comparative, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé et ayant préalablement progressé après un traitement par crizotinib. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable par chimiothérapie. Un total de 138 patients a été inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu ALECENSA par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Résultats :

Un total de 138 patients a été inclus dans la partie phase II de l'étude. L'âge médian des patients était de 52 ans. La majorité des patients n'avait pas d'antécédent tabagique (70%). L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'instauration du traitement était de 0 ou 1 chez 90,6% des patients et de 2 chez 9,4% des patients. Lors de l'inclusion, 99% des patients présentaient une maladie de stade IV, 61% présentaient des métastases cérébrales et 96% des tumeurs étaient considérées comme des adénocarcinomes. Dans les antécédents thérapeutiques, on note que 26% des patients avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 74% avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

L'analyse principale a été conduite après une durée de suivi médian de 7 mois. Le taux de réponse objective évaluée par le CRI a été de 49,2% constituée exclusivement de réponses partielles.

Une autre analyse non prévue au protocole réalisée avec une durée médiane de suivi de 21,3 mois a suggéré un taux de réponse objective de 50,8%.

Le taux de réponse objective (évalué par le CRI) chez les patients précédemment traités par chimiothérapie a été de 43,8%.

Résultats sur les autres critères secondaires :

- le taux de réponse objective intracrânienne a été de 55,9%.

Les autres critères secondaires étaient immatures à la date de l'analyse principale et ont pu être rapportés avec un suivi plus long (durée médiane de suivi de 21,3 mois) :

- la durée médiane de la réponse a été de 15,2 mois, IC95%,
- la durée médiane de survie sans progression était de 8,9 mois,
- la médiane de survie globale était de 26 mois.

Tableau 1 : Synthèse des données d'efficacité des 2 études non comparatives

Etude	NP28761 N = 87		NP 28673 N = 138	
	24 octobre 2014 Analyse principale	22 janvier 2016 Analyse de suivi	18 août 2014 Analyse principale	1 ^{er} février 2016 Analyse de suivi
Durée médiane de suivi (mois)	4,8	17,0	7,0	21,3
Taux de réponse objective selon le CRI sur la population RE (IC95%)	47,8% [35,6 ; 60,2]	52,2% [39,7 ; 64,6].	49,2% [40,0 ; 58,4]	50,8% [41,6 ; 60,0].
Durée médiane de la réponse (IC95%)	Non mature	14,9 mois [6,9 ; NA]	Non mature	15,2 mois [11,2 ; 24,9]
Médiane de survie sans progression selon CRI (IC95%)	Non mature	8,2 mois [6,3 ; 12,6]	Non mature	8,9 mois [5,6 ; 12,8]
Médiane de survie globale (IC95%)	Non mature	22,7 mois [17,2 ; NA]	Non mature	26 mois [21,5 ; NA]

CRI : comité de revue indépendant ; population RE : population dont la réponse est évaluable, NA : non atteinte

Par ailleurs, des taux de réponse objective intracrânienne ont été notés chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion : 68,8% pour l'étude NP28761 et 55,9% pour l'étude NP 28673 (cut-off de 2014).

8.1.3 Etude de phase III (ALUR)

Référence	Etude ALUR - MO29750
Type de l'étude	Etude de phase III en ouvert, randomisée, multicentrique, internationale.
Date et durée de l'étude	Le premier patient a été inclus le 3 novembre 2015 et le dernier patient inclus dans l'analyse principale a été inclus le 19 janvier 2017. Le cut-off a eu lieu le 26 Janvier 2017.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'alectinib par rapport à une chimiothérapie standard (docétaxel ou pemetrexed) chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+), précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine et par crizotinib.

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic histologique ou cytologique confirmé de CBNPC ALK+ avancé, récidivant (stade IIIB non éligible à un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV).
- Patients ayant reçu deux lignes de traitement qui comprenaient une ligne de chimiothérapie à base de platine et une ligne de crizotinib (progression ou intolérance au crizotinib) pour un CBNPC à un stade avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV),
- Si présence de métastases cérébrales ou leptoméningées. Les lésions asymptomatiques du système nerveux central (SNC) ont été traitées à la discrétion de l'investigateur selon la pratique clinique locale. Si les patients présentaient des symptômes ou des signes neurologiques dus à des métastases cérébrales et que le traitement local était indiqué, les patients étaient alors traités par ce traitement (chirurgie ou radiothérapie). Dans tous les cas, le traitement par radiothérapie devait avoir été arrêté au moins 14 jours avant l'inclusion à l'étude et les patients devaient être cliniquement stables
- Les patients avec des métastases cérébrales pour lesquelles la radiothérapie n'est pas une option de traitement pourront être inclus
- Maladie mesurable (selon les critères RECIST v1.1) avant l'administration du traitement étudié

- Age ≥ 18 ans
- Esperance de vie d'au moins 12 semaines
- Score ECOG ≤ 2 ,
- Bilan hématologique normal : plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$, neutrophiles totaux $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$, hémoglobine $\geq 9,0\ \text{g/dL}$
- Fonction rénale normale (taux de filtration glomérulaire d'au moins $45\ \text{mL/min/1.73 m}^2$)
- Patient ayant récupéré d'une chirurgie majeure ou d'une lésion traumatique significative au moins 28 jours avant la 1ère dose de traitement
- Pour les femmes en âge de procréer, test de grossesse négatif avant la randomisation et 3 jours avant de débiter le traitement.
- Contraception pour les femmes en âge de procréer (pendant la période de traitement et jusqu'à au moins 3 mois après la dernière dose)

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- Antécédent de cancer datant de moins de 3 ans (autre que le carcinome basocellulaire cutanée traité, le cancer gastro-intestinal précoce traité par résection endoscopique, le carcinome in situ du col de l'utérus ou tout autre cancer guéri que l'on considère n'avoir aucun impact sur la PFS et l'OS du CBNPC actuel),
- Patient traité précédemment par un inhibiteur ALK autre que crizotinib
- Tout trouble gastro-intestinal affectant l'absorption des médicaments par voie orale
- Bilan hépatique anormal : ALAT et ASAT $> 2,5$ fois la norme supérieure (> 5 fois la norme supérieure pour les patients avec des métastases hépatiques),
- Fonction excrétoire (par exemple, hyperbilirubinémie) ou synthétique hépatique détériorée ou toute autre maladie hépatique décompensée telle qu'une coagulopathie, une encéphalopathie hépatique, une hypoalbuminémie, une ascite ou un saignement des varices œsophagiennes.
- Hépatite virale aïgue ou auto-immune, alcoolique ou de tout autre type
- Evènement indésirable de grade ≥ 3 provoqué par un traitement antérieur n'ayant pas montré d'amélioration et considéré comme pouvant interférer avec le traitement de l'étude,
- Présence de contre-indication au docétaxel ou au pemetrexed
- Antécédent de transplantation,
- Espace QTc > 470 ms sur l'électrocardiogramme (ECG) ou bradycardie < 45 battements par minute
- Patient recevant des inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A ou des médicaments pouvant allonger l'espace QT au cours des 14 jours précédant l'étude
- Allergie connue ou hypersensibilité ou intolérance à l'alectinib ou à ses excipients
- Allergie connue ou hypersensibilité ou intolérance au docétaxel ou au pemetrexed ou à leur excipient
- Patient atteint du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou atteints d'une maladie liée au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA),
- Situation psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver le bon déroulement de l'étude
- Maladie concomitante cliniquement significative ou toute condition pouvant interférer, ou pour laquelle le traitement pourrait interférer avec la conduite de l'étude, l'absorption de médicaments ou qui posent un risque inacceptable pour le patient selon l'investigateur

Cadre et lieu de l'étude

L'étude a été conduite dans 40 centres situés dans 13 pays (Belgique, Allemagne, Hong Kong, Hongrie, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, Corée, Russie, Espagne, Turquie et France). En France, 6 établissements ont participé à l'étude et 13 patients ont été inclus.

Traitements à l'étude

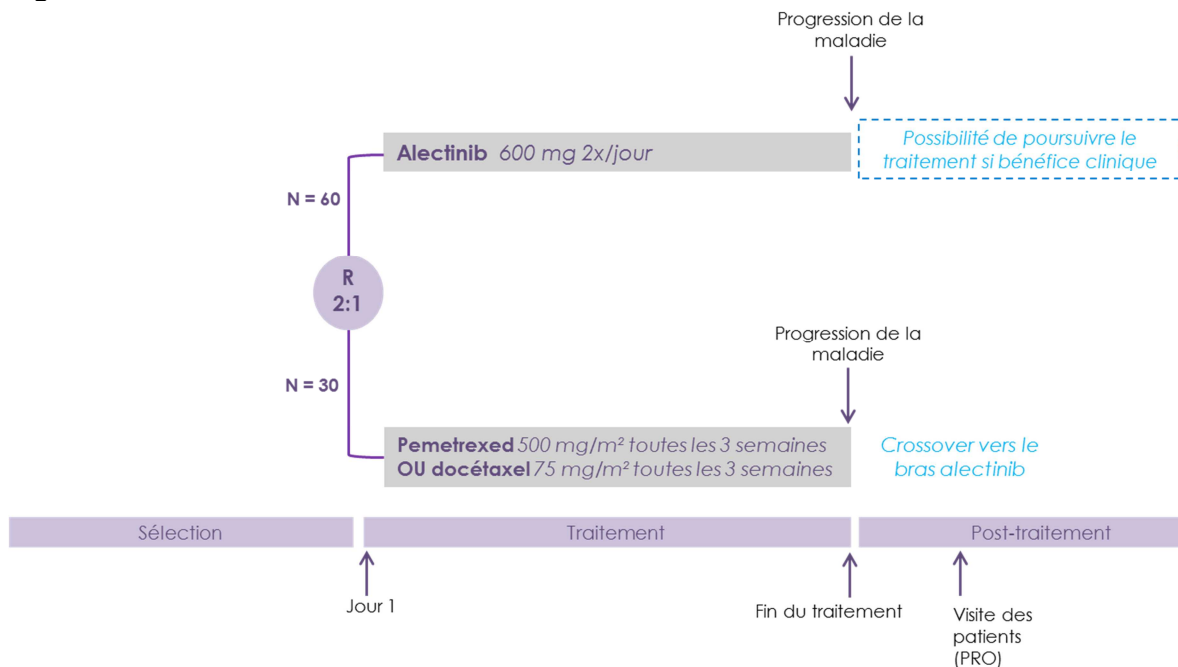
Après une période de sélection, les patients étaient traités par alectinib 600 mg administré par voie orale, avec un repas, deux fois par jour, matin et soir. Les patients étaient traités par alectinib jusqu'à progression de la maladie ; un maintien du traitement était possible après progression en cas de bénéfice clinique.

La dose initiale du pemetrexed était de 500mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Des modifications de dose étaient autorisées conformément à l'AMM.

La dose initiale du docétaxel était de 75mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie.

Le *cross-over* vers alectinib était autorisé après progression de la maladie.

Figure 1 : Schéma de l'étude



Objectifs de l'étude :

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité d'alectinib (PFS mesurée par l'investigateur) par rapport à une chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+), précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine et par crizotinib.

L'objectif secondaire (hiérarchisé) était d'évaluer et comparer le taux de réponse cérébrale avec alectinib par rapport à la chimiothérapie chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur (PFS : progression free survival), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression (selon les critères RECIST v1.1) ou de décès quelle qu'en soit la cause.

Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Le critère secondaire hiérarchisé était :

- Le taux de réponse objective cérébrale (C-ORR : CNS-*overall response rate*) évalué par le Comité de Revue Indépendant (CRI), défini par la proportion de patients avec des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion rapportant une réponse complète (CR) ou partielle (PR), selon les critères RECIST v1.1.

Les autres critères secondaires étaient :

- La survie sans progression, mesurée par un comité de revue indépendant (CRI)
- La survie globale (OS : *overall survival*), définie comme la durée entre la randomisation du traitement et la date du décès quelle qu'en soit la cause.
- Le taux de réponse objective (ORR : *overall response rate*), défini par la proportion de patients rapportant une réponse complète (CR) ou partielle (PR), selon les critères RECIST v1.1. évalué par les investigateurs et le CRI.

- Le taux de contrôle de la maladie (DCR : *disease control rate*), défini par la proportion de patients avec réponse complète ou partielle ou maladie stable pendant au moins 6 semaines, selon les critères RECIST v1.1, évalué par les investigateurs et le CRI.
- La durée de la réponse (DOR : *duration of response*), définie, pour les patients ayant une réponse, comme la durée entre la réponse complète ou la réponse partielle et la date de progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, évalué par les investigateurs et le CRI.
- La survie sans progression chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion, évaluée par les investigateurs et le CRI.
- Le temps jusqu'à progression cérébrale de la maladie, définie comme la durée entre la randomisation et la preuve radiographique de progression cérébrale de la maladie chez les patients avec métastases cérébrales à l'inclusion, et chez les patients sans métastase cérébrale à l'inclusion, évalué par le CRI.
- Le taux de contrôle de la maladie C-DCR, la durée de réponse C-DOR et le taux de réponse cérébrale C-ORR chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion,
- Le taux de contrôle de la maladie C-DCR, la durée de réponse C-DOR chez les patients avec des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion.

Pour être considérées comme mesurables, les lésions tumorales doivent être mesurées avec précision dans au moins une dimension du plan (le plus grand diamètre de mesure doit être enregistré) avec une taille minimale définie comme suit :

- 10 mm lors d'une mesure par tomодensitométrie ou IRM (épaisseur/intervalle de la coupe n'excédant pas 5 mm)
- 10 mm lors d'une mesure par examen clinique (les lésions qui ne peuvent pas être mesurées avec précision doivent être enregistrées comme non mesurables)
- 20 mm lors d'une mesure par radiographie thoracique

Les critères d'efficacité cérébrale étaient évalués par un comité indépendant distinct, constitué d'experts spécialistes en neurologie.

Taille de l'échantillon :

Un échantillon de 90 patients (60 dans le groupe alectinib et 30 dans le groupe contrôle) avec au moins 50 événements (PFS) était nécessaire pour détecter une amélioration statistiquement significative de la médiane de la survie sans progression de 3 à 7 mois (*i.e.*, *HR* : 0.43), avec un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%.

Tableau 2 : Détermination de la taille de l'échantillon

Critère de jugement principal	Médiane de PFS (Alectinib vs Chimiothérapie) mois/HR	Nombre de Patients/Événements	Nombre de Patients par bras de traitement (Alectinib vs. Chimiothérapie)
PFS	7 vs. 3/0.43	90/50	60 vs. 30
Critère de jugement secondaire	Taux de réponse (Chimio vs. Alectinib)	Nombre de Patients	
C-ORR*	55% vs 15%	24	16 vs 8

C-ORR = taux de réponse objective cérébrale; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival.

*patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, 70% puissance, Test unilatéral 5%.

Il était attendu au moins 25% de patients présentant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion. Environ 24 patients avec des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion (8 patients dans le groupe contrôle et 16 patients dans le groupe expérimental) permettaient de détecter une différence cliniquement pertinente du C-ORR de 40% avec une puissance de 70% (test unilatéral 5%).

L'amendement n°5 au protocole datant du 5 décembre 2016 a inclus des modifications relatives à la taille de l'échantillon. Avant cet amendement, la médiane attendue pour la PFS dans le groupe alectinib était de 6 mois (vs 3 mois dans le groupe chimiothérapie), correspondant à un recrutement de 120 patients (80 dans le groupe alectinib et 40 dans le groupe chimiothérapie). Elle a été augmentée de 1 mois, passant de 6 à 7 mois dans le groupe alectinib (pas de changement dans le groupe chimiothérapie). Cette modification a été réalisée car les études de phase II d'alectinib après crizotinib ont montré une PFS de 8,2 à 8,9 mois, ce qui rend l'hypothèse d'origine de 6 mois peu réaliste. Le même objectif de supériorité sera donc atteint, avec une taille d'échantillon plus restreinte et un objectif d'événements (PFS) plus faible.

Méthode de randomisation :

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 en deux groupes de traitements, pour recevoir alectinib ou la chimiothérapie (pemetrexed ou docétaxel). La randomisation était stratifiée sur le score ECOG PS (0-1 / 2) et sur la présence initiale de métastases cérébrales (oui/non). Les patients atteints de métastases cérébrales étaient stratifiés selon la présence d'antécédents de radiothérapie (oui/non).

Méthode d'analyse des résultats

Critère de jugement principal (PFS)

L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT, comprenant l'ensemble des patients randomisés.

L'analyse de la PFS par l'investigateur était basée sur un modèle de Cox stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation, définis comme suit :

- Score ECOG PS (0/1 ou 2)
- Présence initiale de métastases cérébrales (oui ou non)
- Antécédents de radiothérapie pour les patients atteints de métastases cérébrales (oui ou non).

Des analyses de sensibilité sans stratification ou avec une stratification différentes seront également fournies.

Les estimations de la PFS ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier.

Les hypothèses posées pour le critère de jugement principal sont les suivantes :

- H0: la répartition de la durée de PFS est la même dans les deux groupes de traitement
- H1: la répartition de la durée de PFS est différente dans les deux groupes de traitement

Si le hazard ratio du bras alectinib par rapport au bras de contrôle est constant dans le temps (λ), alors les hypothèses nulles (H0) et alternatives (H1) sont définies comme suit : H0: $\lambda = 1$ vs H1: $\lambda \neq 1$

Les hypothèses ont été testées à l'aide d'un log-rank stratifié avec un risque alpha bilatéral de 5%.

Critère secondaire hiérarchisé

Les critères de jugement (principal et secondaire hiérarchisé) ont été analysés selon une analyse hiérarchique séquentielle : le C-ORR était évalué chez les patients atteints de métastases cérébrales si la supériorité du groupe de traitement par alectinib était démontrée en termes de PFS.

Le C-ORR a été estimé par la proportion de répondeurs et de non-répondeurs dans chaque groupe de traitement, avec les intervalles de confiance à 95% associés, en utilisant la méthode Clopper-Pearson. La différence de C-ORR entre les deux bras de traitement a été estimée en utilisant l'approche Hauck-Anderson et testée par un test du Chi² au risque alpha unilatéral de 5%.

Autres critères de jugement secondaires

L'étude n'étant pas conçue pour mettre en évidence une différence statistiquement significative sur l'OS, une estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier et un test log-rank a été réalisée à titre exploratoire pour évaluer la différence entre les deux bras de traitement.

L'ORR a été analysé selon la même méthode que le C-ORR, mais avec un test du Chi² au risque alpha bilatéral à 5%.

Le DCR a été calculé de la même manière que le C-ORR et l'ORR.

La durée médiane de la réponse pour chaque bras de traitement a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le hazard ratio entre les deux bras, avec son intervalle de confiance de 95% correspondant, a également été estimé à l'aide d'un modèle de Cox. Le temps de réponse était analysé de la même manière que la durée de réponse.

Les méthodes d'analyse pour les critères de jugement liés au temps, tels que l'OS, la PFS évaluées par l'IRC et le temps jusqu'à progression des métastases cérébrales chez tous les patients et chez les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion, sont les mêmes que celles décrites pour le critère de jugement principal.

Résultats :

Au total, 107 patients ont été randomisés et inclus dans la population ITT pour l'analyse principale : 72 patients dans le groupe alectinib et 35 patients dans le groupe chimiothérapie.

La durée médiane du suivi a été de 6,5 mois dans le groupe alectinib et de 5,8 mois dans le groupe chimiothérapie.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques des patients	Alectinib N=72	Chimiothérapie N=35
Age moyen (années)	54,5	58,8
Médiane (min-max)	55,5 [21-82]	59,0 [37-80]
Distribution de l'âge, n (%)		
18 - 64	60 (83,3)	25 (71,4)
65 - 84	12 (16,7)	10 (28,6)
Sexe, n(%)		
Homme	41 (56,9)	17 (48,6)
Femme	31 (43,1)	18 (51,4)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	61 (84,7)	28 (80)
Asiatique	5 (6,9)	7 (20)
Autre ou non reporté	6 (8,3)	
Poids moyen (kg)	72,76 (15,82)	67,16 (13,23)
Médiane [Min-Max]	70,10 [47,3-123,0]	67,0 [44,3-97,0]
Score ECOG, n (%)		
0	29 (40,3)	11 (31,4)
1	37 (51,4)	19 (54,3)
2	6 (8,3)	5 (14,3)
Statut tabagique, n (%)		
Non-fumeur	35 (48,6)	16 (45,7)
Actuel	2 (2,8)	2 (5,7)
Ancien fumeur	35 (48,6)	17 (48,6)
Stade de la maladie au diagnostic initial, n (%)		
IIA	-	1 (2,9)
IIIA	5 (6,9)	-
IIIB	7 (9,7)	5 (14,3)
IV	60 (83,3)	29 (82,9)
Stade actuel de la maladie, n (%)		
IIIB	3 (4,2)	1 (2,9)
IV	69 (95,8)	34 (97,1)
Type histologique, n (%)		
Adénocarcinome	72 (100)	35 (100)
Présence de métastases cérébrales à l'inclusion, n(%)		
Oui	47 (65,3)	26 (74,3)
Non	25 (34,7)	9 (25,7)
Si oui, traitées ou non ?		

Caractéristiques des patients	Alectinib N=72	Chimiothérapie N=35
Oui	28 (59,6)	15 (57,7)
Non	19 (40,4)	11 (42,3)
Si traitées, type de thérapie ?		
IET	23 (82,1)	9 (60,0)
Radiochirurgie	2 (7,1)	5 (33,3)
Chirurgie cérébrale	-	2 (13,3)
Autre	3 (10,7)	-
Nombre de sites/organes atteints, n (%)		
1	2 (2,8)	2 (5,7)
2	8 (11,1)	4 (11,4)
>2	62 (86,1)	29 (82,9)
Type de lésions, n (%)		
Cibles*	8 (11,1)	6 (17,1)
Non cibles**	-	-
Cibles ET non cibles	64 (88,9)	29 (82,9)

* Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opère de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm.

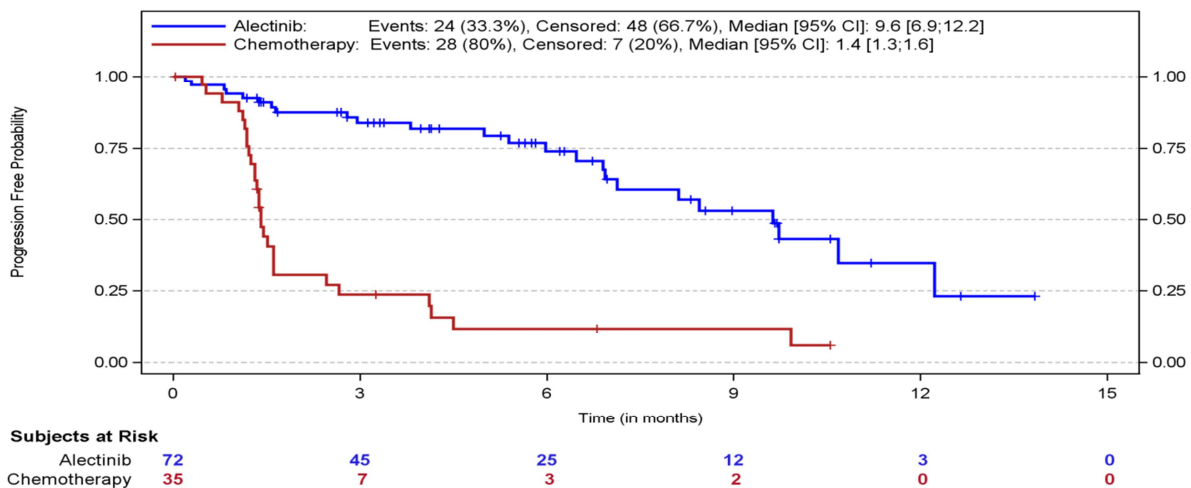
C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

** Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critère de jugement principal :

La médiane de survie sans progression évaluée par les investigateurs a été de 9,6 mois dans le groupe alectinib et de 1,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence de 8,2 mois en faveur d'alectinib (HR=0,15 ; IC95% : [0,08 ; 0,29]).

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par l'investigateur*



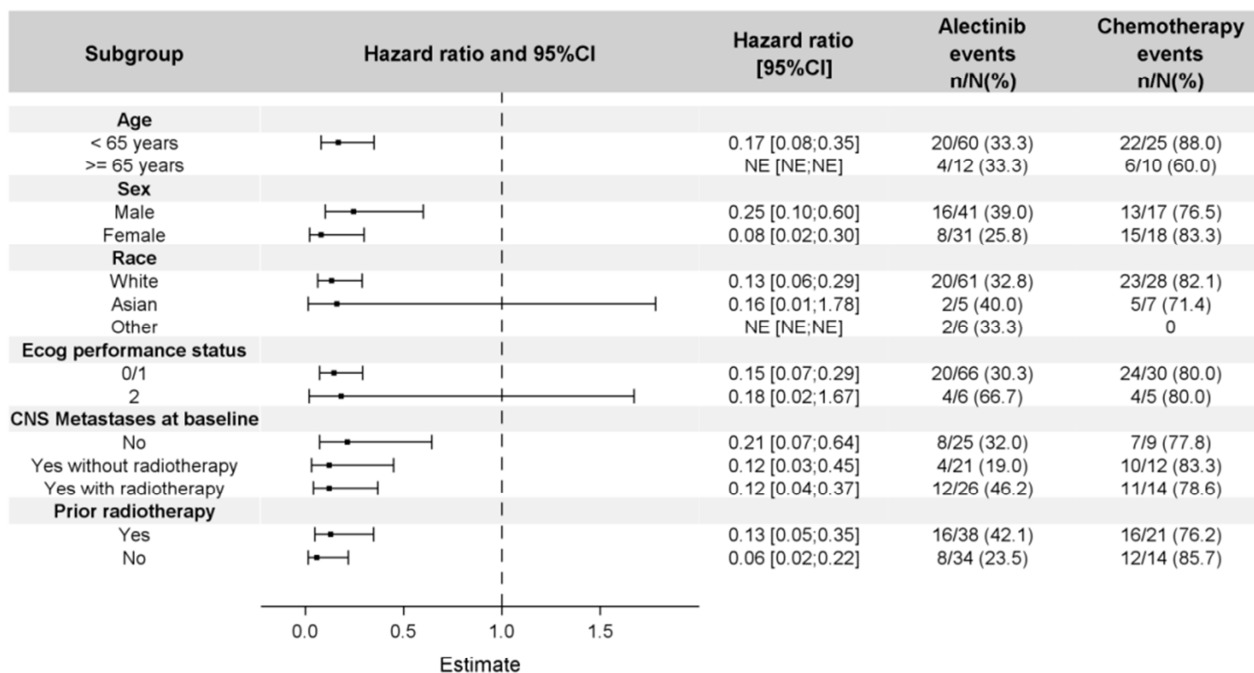
Des résultats cohérents ont été observés pour les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion (population C-ITT) et dans la population PP (voir tableau 4).

Tableau 4 : Médiane de la PFS évaluée par l'investigateur (populations C-ITT et PP)

	Alectinib	Chimiothérapie
Population C-ITT	n = 50	n = 26
Patients avec un événement (%)	15 (30,0%)	22 (84,6%)
Médiane de PFS (mois) IC95%	9,7 (6,9 - NE)	1,4 (1,2 – 1,6)
Hazard Ratio stratifié (IC95%)	0,12 (0,05 - 0,27)	
p-value (log-rank)	<0,001	
Population PP	n = 69	n = 33
Patients en progression (%)	22 (31,9%)	27 (81,8%)
Médiane de PFS (mois) IC95%	9,7 (6,9 - 12,2)	1,4 (1,3 - 1,6)
Hazard Ratio stratifié (IC95%)	0,13 (0,07 - 0,27)	
p-value (log-rank)	<0,001	

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon les caractéristiques démographiques et les facteurs de stratification afin d'évaluer la reproductibilité du bénéfice observé sur la PFS et sont résumés dans la figure 3.

Figure 3 : Forest plot des HR de PFS évaluée par l'investigateur dans la population ITT



Output ID: F-HR-PFS-ITT 24APR17
Z:\ROCHEVALECTINIB\MO29750\PRIMARY-ANALYSIS\BIostatistics\PRODUCTION\FIGURES\PGMIF-HR.sas

Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Le critère principal ayant été atteint, l'analyse du taux de réponse cérébrale chez les patients présentant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion (C-ORR) a pu être réalisée.

A la date du cut-off, le taux de réponse objective cérébrale évalué par le CRI a été de 54,2% dans le groupe alectinib et de 0% dans le groupe chimiothérapie. La majorité des réponses ont été des réponses partielles, et un seul patient du groupe alectinib a obtenu une réponse complète.

Autres critères de jugement

➤ Survie sans progression évaluée par le comité indépendant

La durée médiane de PFS évaluée par le comité indépendant de relecture a été de 7,1 mois dans le groupe alectinib versus 1,6 mois dans le groupe chimiothérapie soit une différence absolue de 5,5 mois en faveur de l'alectinib.

➤ Survie globale

La médiane de survie globale a été de 12,6 mois (IC95% [9,7 ; NE]) dans le groupe alectinib et non atteinte dans le groupe chimiothérapie (HR stratifié = 0.89, IC95% [0,35-2,24]).

A la date du cut-off, le nombre d'événements recensé a été de 22% dans le groupe alectinib et de 20% dans le groupe chimiothérapie.

➤ Taux de réponse objective (ORR) évalué par l'investigateur

Le taux de réponse objective évalué par l'investigateur a été de 37,5% dans le groupe alectinib versus de 2,9% dans le groupe chimiothérapie. Aucun patient n'a eu une réponse complète.

L'évaluation par le comité indépendant a montré le résultat suivant : 36,1% versus 11,4% dans le groupe chimiothérapie.

➤ Durée de la réponse (DOR) évaluée par l'investigateur

La durée de réponse et le délai de réponse, ont été définis uniquement pour les patients dont la meilleure réponse est partielle ou complète. Par conséquent, l'évaluation a porté sur 27 patients du groupe alectinib et un seul patients du groupe chimiothérapie. La durée médiane de la réponse a été 9,3 mois dans le groupe alectinib et de 2,7 mois dans le groupe chimiothérapie.

➤ Taux de contrôle de la maladie (DCR) évalué par l'investigateur

Le taux de contrôle de la maladie évalué par les investigateurs a été de 80,6% dans le groupe alectinib et de 28,6% dans le groupe chimiothérapie. L'évaluation de ce critère par le CRI a retrouvé : 76,4% dans le groupe alectinib et 48,6% dans le groupe chimiothérapie.

08.2 Qualité de vie

La seule étude comparative versée au dossier étant l'étude ALUR ; elle a été réalisée en ouvert, par conséquent, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des deux études non comparatives

Les arrêts de traitement pour événement indésirables ont concerné 5% des patients de la population des deux études non comparatives.

Dans l'étude NP28761, les EI les plus fréquents ont été : constipation (35,6%), fatigue (29,9%), œdème périphérique (21,8%), myalgie (21,8%), augmentation des ASAT (20,7%) et des CPK (20,7%). Les EI de grades supérieur ou égal à 3 les plus fréquents ont été : augmentation des CPK (8%), augmentation des ALAT (6%), augmentation des ASAT (5%), dyspnée (3%), hypertriglycéridémie (2%) et hypokaliémie (2%).

Des EIG étaient rapportés chez 13,8% des patients dont 2,3% des EI (essentiellement des anomalies du bilan hépatique) ont conduit à l'arrêt du traitement.

Dans l'étude NP28673, les EI les plus fréquents ont été : constipation (32,6%), œdème périphérique (24,6%), fatigue (26,1%) et myalgie (22,5%). La majorité des événements indésirables observés ont été de faible sévérité. Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 les plus fréquents ont été : dyspnée (4%), embolie pulmonaire (2%).

Des EIG ont été rapportés chez 16% des patients. Les plus fréquents ont été : embolie pulmonaire (2,2%), dyspnée (1,4%), hyper bilirubinémie (1,4%), augmentation des ALAT (1,4%) et des ASAT (1,4%).

8.3.2 Données issues de l'étude comparative ALUR

Les arrêts de traitement pour événements indésirables a concerné 5,7% des patients du groupe alectinib et 8,8% des patients du groupe chimiothérapie.

Les EI graves ont été notés chez 18,6% des patients groupe alectinib et de 14,7% des patients du groupe chimiothérapie). Les EIG étaient rapportés de façon isolée (observé chez un seul patient) dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, à l'exception des EIs pneumonie et insuffisances rénales aiguës, qui ont été rapportées chez deux patients (2,9%) traités par alectinib.

La proportion de patients qui ont rapporté au moins un EIG lié au traitement, était plus faible dans le groupe alectinib (5,7%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,8%).

Par ailleurs, les événements indésirables les plus fréquents correspondent aux événements indésirables de la classe des inhibiteurs ALK (troubles gastro-intestinaux notamment). Ils sont dominés par la constipation, seul EI signalé plus fréquemment pour les patients du groupe alectinib (supérieur ou égal à 5% de différence) : 18,6% des patients du groupe alectinib et 11,8% des patients dans le groupe chimiothérapie.

Les EI sélectionnés⁵ observés à une fréquence plus élevée dans le groupe alectinib par rapport au groupe chimiothérapie ont été les suivants :

- Myalgie sévère et élévations de CPK (23% dans le groupe alectinib par rapport à 21% dans le groupe chimiothérapie),
- Anémie (16% par rapport à 12%),
- Œdème (9% par rapport à 6%),
- Fonction rénale anormale (9% par rapport à 3%),
- Hépatotoxicité (9% par rapport à 3%; aucun cas de lésion hépatique induite par un médicament n'a été signalé),
- Bradycardie (3% par rapport à 0%)
- Pneumopathies interstitielles (1% par rapport à 0%).

Les EI sélectionnés qui ont été observés à une fréquence plus élevée dans le groupe chimiothérapie ont été : troubles gastro-intestinaux (27% par rapport à 38%), cutanés (10% par rapport à 27%) et de la vision (3% par rapport à 6%).

Aucun EI d'intérêt particulier tel que défini au protocole (principalement des atteintes hépatiques incluant une élévation des ALAT ou ASAT associée à une élévation de la bilirubine) n'a été rapporté à la date de l'analyse principale.

08.4 Résumé & discussion

L'alectinib (ALECENSA) a obtenu une AMM conditionnelle le 16 février 2017 dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK +) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib, qui a été convertie en AMM pleine et entière le 18 décembre 2017.

Les données d'efficacité se fondent principalement sur deux études de phase II non comparatives (étude NP28761 et étude NP28673) et une étude de phase III, comparative, versus chimiothérapie (étude ALUR, MO29750). Les effectifs de ces études ont été de 87, 138 et 107 (72, groupe alectinib - 35, groupe chimiothérapie) patients respectivement.

Dans les études non comparatives, 20% à 25% des patients avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 75 à 80% avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

Avec un suivi médian 4,8 mois dans l'étude NP28761 et de 7 mois dans l'étude NP28673, le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal), constituée exclusivement de réponse partielle a été de 47,8% et de 49,2%, selon l'étude (évaluation par un comité indépendant). Les médianes de durée de réponse, de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes lors de l'analyse principale.

Une analyse de suivi réalisée avec un délai supplémentaire d'environ 15 mois (non prévue au protocole) a suggéré (selon l'étude) les points suivants :

⁵ définis sur la base des risques identifiés ou potentiels déterminés par les données cliniques ou non cliniques et des autres inhibiteurs ALK. Il s'agit de : maladie pulmonaire interstitielle, hépatotoxicité, anémie, affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, troubles visuels, œdèmes, bradycardie, troubles de la fonction rénale et myalgie sévère et élévations de CPK.

- un taux de réponse équivalent à celui observé lors de l'analyse principale,
- une durée médiane de la réponse de 14,9 mois et de 15,2 mois,
- une médiane de survie sans progression de 8,2 et de 8,9 mois,
- une médiane de survie globale de 22,7 et de 26 mois.

L'étude ALUR (MO29750) de phase III ouverte, randomisée, a comparé l'alectinib à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed) chez des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+), précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine et par crizotinib.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal), évaluée par les investigateurs, a été de 9,6 mois dans le groupe alectinib et de 1,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence de 8,2 mois en faveur d'alectinib (HR=0,15 ; IC95% : [0,08 - 0,29]).

Le taux de réponse objective cérébrale chez les patients avec métastases cérébrales à l'inclusion (critère de jugement hiérarchisé) évalué par le CRI a été de 54,2% dans le groupe alectinib et de 0% dans le groupe chimiothérapie. La majorité des réponses ont été des réponses partielles (un seul patient du groupe alectinib a obtenu une réponse complète).

La durée médiane de PFS évaluée par le comité indépendant de relecture a été de 7,1 mois dans le groupe alectinib versus 1,6 mois dans le groupe chimiothérapie soit une différence absolue de 5,5 mois en faveur de l'alectinib.

Aucune différence en survie globale n'a été observée entre les deux groupes lors de l'analyse principale : médiane de survie globale de 12,6 mois (IC95% [9,7 ; NE]) dans le groupe alectinib et non atteinte dans le groupe chimiothérapie (HR stratifié = 0,89, IC95% [0,35 - 2,24]).

Les principales toxicités observées sous alectinib ont été des anomalies du bilan hépatique (augmentation des ALAT, ASAT) et des affections gastro-intestinales (constipation).

La Commission souligne que, compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec notamment l'octroi d'une AMM pour le crizotinib dès la 1^{ère} ligne (AMM datant du 23 novembre 2015), le profil des patients inclus dans l'étude ALUR (en 3^{ème} ligne) n'est pas superposable à celui des patients qui sont actuellement en échec du crizotinib (2^{ème} ligne).

Au total, l'alectinib a démontré une efficacité supérieure par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed ou docétaxel en termes de :

- survie sans progression (gain absolu de 8,2 mois)
- réponses partielles sur les métastases cérébrales⁶. Cependant, cette chimiothérapie n'est plus le standard de traitement aujourd'hui. L'impact sur la morbidité est donc difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et/ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ALECENSA n'apporte pas de réponse au besoin médical en termes de survie globale et de qualité de vie, partiellement couvert dans cette situation.

08.5 Programme d'études

L'AMM d'ALECENSA était conditionnelle à la soumission à des résultats de l'étude de phase III ALEX comparant alectinib à crizotinib dans le traitement des patients naïfs atteints d'un CBNPC ALK-positif (afin de confirmer l'efficacité et la tolérance d'alectinib dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif).

Les résultats de cette étude sont maintenant disponibles et ont été soumis à l'EMA.

⁶ Une réponse complète a été observée chez un patient

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 de ces cancers repose sur un traitement systémique. La stratégie thérapeutique est orientée selon notamment la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

Chez les patients avec un CBNPC dont les tumeurs présentent un réarrangement d'ALK, le traitement préconisé est le crizotinib⁷ à partir de la 1^{ère} ligne.

En cas de progression après un traitement par crizotinib, les recommandations européennes de l'ESMO de 2016 ainsi que celles américaines du NCCN de 2017 distinguent notamment deux situations :

- en cas de progression non symptomatique ou de mise en évidence d'une lésion systémique isolée, dans cas poursuivre le crizotinib.
- dans les autres cas notamment en présence de localisations multiples, entreprendre un traitement par céritinib ou alectinib.

ALECENSA est une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ préalablement traités par crizotinib. En l'absence de comparaison directe, sa place vis-à-vis du céritinib n'est pas connue.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 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 avec réarrangement d'ALK à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement indiqué chez les patients préalablement traités par crizotinib.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed),
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALECENSA est important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie dans le traitement

⁷ AMM datant du 23 novembre 2015

du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain en survie sans progression,
- sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed),

la Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

010.3 Population cible

La population cible d'ALECENSA est représentée par les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) préalablement traités par crizotinib.

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2012⁸, 39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France. Par ailleurs, des projections d'incidence pour l'année 2015⁹ suggèrent un total de 45 222 nouveaux cas. Compte tenu des incertitudes liées à ce type d'approche (hypothèses retenues sur les tendances temporelles), l'incidence constatée en 2012 est celle considérée pour l'estimation de la population cible.

Le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique¹⁰ représentant ainsi environ 22 830 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 4 300 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 27 130 nouveaux patients présentent un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas¹¹, avec un réarrangement ALK dans 3,5% des cas, soit environ 617 patients.

Concernant les antécédents de traitement, 80% des patients CBNPC ALK+ avancé ou métastatique de sous type non épidermoïde reçoivent une deuxième ligne de traitement après échec d'un traitement antérieur, soit 495 patients.

La population cible de ALECENSA dans cette indication est d'environ 500 patients par an.

La Commission souligne que récemment l'EMA a octroyé d'une AMM en première ligne pour la spécialité ALECENSA dans le CBNPC ALK+ (18/12/2017), ce qui pourrait engendrer une utilisation précoce de ce médicament et par conséquent la population cible dans cette indication serait vraisemblablement restreinte.

⁸ INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html>

⁹ INCa. Les cancers en France. Edition 2015. Avril 2016.

¹⁰ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-461.

¹¹ HAS. Avis de la CT du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib » et à la posologie de l'AMM.

► **Conditionnement**

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

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**