

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ALECENSA (alectinib), inhibiteur de tyrosine kinase

 **Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur par rapport à XALKORI en 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec un réarrangement du gène ALK.**

L'essentiel

- ▶ ALECENSA a l'AMM en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avancé avec un réarrangement ALK.
- ▶ Sa supériorité a été démontrée par rapport à XALKORI (crizotinib) en termes de survie sans progression mais sans possibilité de conclure sur la survie globale en raison de la méthodologie de l'étude.
- ▶ Son profil de tolérance est comparable à celui du crizotinib.
- ▶ C'est un traitement de 1^{ère} intention à privilégier dans cette population.

Indication préexistante*

ALECENSA a aussi l'AMM dans le traitement du CBNPC ALK+ en 2^{ème} ligne après échec du crizotinib.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie thérapeutique du CBNPC métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients.
- Chez les patients avec un CBNPC dont les tumeurs présentent un réarrangement du gène ALK, le crizotinib ou le céritinib est préconisé à partir de la 1^{ère} ligne. Aucune donnée de comparaison directe n'est disponible entre ces deux médicaments.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de sa supériorité démontrée versus crizotinib, ALECENSA est l'option à privilégier dans le traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC avec un réarrangement ALK.

Données cliniques

- Une étude ouverte randomisée a évalué l'efficacité et la tolérance de l'alectinib versus crizotinib et ayant inclus 303 patients atteints de CBNPC avancé ALK+, en 1^{ère} ligne de traitement. A la date de gel des données du 09 février 2017, la durée médiane de suivi était de 18,6 mois dans le groupe alectinib et de 17,6 mois dans le groupe crizotinib.
- La médiane de survie sans progression a été de 11,1 mois (IC 95% : 9,1-13,1) dans le groupe de crizotinib et n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib (IC 95% : 17,7-NE). L'Alectinib a diminué le risque de progression ou de décès de 53% par rapport à crizotinib (HR=0,47 [IC_{95%} : 0,34-0,65], p<0,0001).

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Les résultats sur les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont montré les points suivants :
 - une médiane de survie sans progression améliorée de 15,3 mois (25,7 mois dans le groupe alectinib versus 10,4 mois dans le groupe crizotinib, HR=0,50 [IC 95% : 0,36 – 0,70], p=0,0001).
 - une diminution du risque d'une 1^e progression au niveau cérébral sous alectinib par rapport au crizotinib : 12% (18 patients) dans le groupe alectinib versus 45% (68 patients) dans le groupe crizotinib (HR cause spécifique = 0,16 [IC 95% : 0,10 – 0,28], p=0,0001).
- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse objective. Compte tenu des résultats non significatifs sur le taux de réponse objective évaluée par l'investigateur, la séquence hiérarchique des tests pour les critères secondaires de jugement a été interrompue et de ce fait, les données de comparaison de la survie globale ne peuvent être considérées comme solides.
- Les arrêts de traitement pour événement indésirable (EI) ont concerné une proportion similaire dans les deux groupes (environ 12%) ainsi que pour les EI graves (environ 29%).
- Les seuls EI graves rapportés avec une incidence plus élevée dans le groupe alectinib (différence $\geq 2\%$ entre les 2 groupes) ont été l'insuffisance rénale aiguë (0% dans le groupe crizotinib versus 3% dans le groupe alectinib) et les infections pulmonaires (0% versus 2% respectivement). A l'inverse, les nausées ont été plus fréquentes chez les patients du groupe crizotinib (2% versus 0% respectivement).

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ALECENSA est important.
- ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans son indication.
- Avis favorable à la prise en charge en ville et à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 30 mai 2018 (CT-16771)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »