

Décision n° 2024.0292/DC/SEM du 17 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **ALECENSA (alectinib)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **ALECENSA (alectinib)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE pour la spécialité **ALECENSA (alectinib)**, reçue le 18 juillet 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 26 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 26 juillet 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 juillet 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **ALECENSA (alectinib)**, dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ROCHE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme et que l'on retrouve environ 3 à 5% des patients atteints de CBNPC métastatique ayant des réarrangements génomiques du gène ALK induisant la production de la protéine oncogénique ALK (ALK+) et entre 1,2% à 2,3% des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK. Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

- Il n'existe pas de traitement approprié puisque bien qu'il existe un traitement recommandé pour les patients pour lesquels la tumeur est résécable (résection complète) et qui sont éligibles à une chimiothérapie postopératoire à base de sels de platine pendant 4 cycles, les résultats de l'étude ALINA ont montré une supériorité de **ALECENSA (alectinib)** par rapport à la chimiothérapie en traitement adjuvant des adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA, ALK-positif avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 %. Aucune autre thérapie ciblée n'est à ce jour indiquée dans le traitement adjuvant des patients ayant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBNPC ALK-positif avec une démonstration de l'efficacité démontrée sur la survie sans maladie (critère de jugement principal) avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % chez les patients de stades II-IIIa ou de stades IB-IIIa. Le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC avec un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), à haut risque de récurrence, ayant bénéficié d'une résection complète. Le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques étayant l'efficacité de **ALECENSA (alectinib)** concernant la survie sans maladie et il prévoit une évaluation de futurs résultats de survie globale. Il participe à combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ALECENSA (alectinib)
150 mg – gélule
Boîte de 224 (CIP 34009 300 830 4 8)
Boîte de 240 (CIP 34009 301 242 1 5)

du laboratoire ROCHE

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1 du RCP pour les critères de sélection) »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

alectinib

ALECENSA 150 mg,

gélule

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

→ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

→ Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2e rang chez la femme ;
- dans les CBNPC on retrouve environ 3 à 5% des patients atteints de CBNPC métastatique ayant des réarrangements génomiques du gène ALK induisant la production de la protéine oncogénique ALK (ALK+) et entre 1,2% à 2,3% des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK ;
- le réarrangement du gène ALK est typiquement retrouvé chez des patients avec un âge médian d'environ 55 ans et majoritairement non-fumeurs, avec un risque élevé de développer des métastases cérébrales (environ 50 à 60% des patients au cours de leur maladie) ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- il existe un traitement recommandé des patients pour lesquels la tumeur est résécable (résection complète) et éligibles à une chimiothérapie post-opératoire à base de sels de platine pendant 4 cycles chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir, cependant les résultats de l'étude ALINA ont montré une supériorité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie en traitement adjuvant des adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA, ALK-positif avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % ;

- aucune autre thérapie ciblée n'est à ce jour indiquée dans le traitement adjuvant des patients ayant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBNPC ALK-positif avec une démonstration de l'efficacité démontrée sur la survie sans maladie (critère de jugement principal) avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % chez les patients de stades II-III A ou de stades IB-III A ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC avec un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), à haut risque de récurrence, ayant bénéficié d'une résection complète ;
- le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques étayant l'efficacité de l'alectinib concernant la survie sans maladie et il prévoit une évaluation de futurs résultats de survie globale ;
- et il participe à combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge de la maladie	6
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.1.1	Méthodologie de l'étude ALINA	10
3.1.2	Résultats	13
3.2	Profil de tolérance	18
3.2.1	Tolérance de l'étude ALINA	18
3.3	Synthèse des données cliniques	21
3.4	Modification du parcours de soins	22
3.5	Programme d'études	22
4.	Discussion	23
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	24
5.2	Absence de traitement approprié	24
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	24
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	25
5.5	Recommandations	25
6.	Annexe	26

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Alectinib (L01ED03) ALECENSA 150 mg, gélule – Boîte de 224 gélules (CIP : 34009 300 830 4 8) – Boîte de 240 gélules (CIP : 34009 301 242 1 5)
Laboratoire	Roche
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 16/02/2017 Date des rectificatifs et teneur : 06/06/2024 : extension d'indication en adjuvant du CBNPC
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (PH). – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 1200 mg). Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase.
Mécanisme d'action	L'alectinib cible la mutation ALK+ dans le cancer bronchique non à petites cellules.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ALECENSA (alectinib) est notamment commercialisé en Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie, États-Unis et Royaume-Uni.
Autres indications de l'AMM	ALECENSA (alectinib) est également indiqué dans le traitement du CBNPC avancé : – en monothérapie en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif. – en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib
Rappel d'autres évaluations	La Commission a rendu un avis favorable à la demande d'inscription sur les listes de sécurité sociale et collectivités de ce médicament dans la même indication que celle faisant l'objet du présent avis le 9 octobre 2024.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon¹.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

- carcinomes épidermoïdes (15 % à 25 % des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75 % à 85 % des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

Le réarrangement du gène ALK est typiquement retrouvé chez des patients avec un âge médian d'environ 55 ans et majoritairement non-fumeurs, avec un risque élevé de développer des métastases cérébrales (environ 50 à 60% des patients au cours de leur maladie)^{2,3}. Ces cancers sont quasiment tous des adénocarcinomes⁴.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (Etats-Unis) SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), entre 2013 et 2019, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 35 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 63 % pour les stades localisés (stades I-II)⁵.

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être dégradée durablement⁶.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 52 000 nouveaux cas estimés par an en 2023)⁷. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁸ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.

¹ Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

² Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R. ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early stage ALK + NSCLC. 2023. Disponible sur : <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2904195-9>

³ Zou Z, Xing P, Hao X, Wang Y, Song X, Shan L, et al. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases—a multicenter retrospective study. BMC Med. 2022;20(1):12.

⁴ Chia PL, John T, Dobrovic A, Mitchell P. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. CLEP. 2014;423.

⁵ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

⁶ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>

⁷ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>

⁸ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf

Parmi les patients atteints d'un CBNPC, environ 30% sont diagnostiqués avec un cancer résécable⁹. Par ailleurs, environ 3 à 5% des patients atteints de CBNPC métastatique ont des réarrangements génomiques du gène ALK induisant la production de la protéine oncogénique ALK (ALK+)¹⁰ et entre 1,2% à 2,3% des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK.

2.2 Prise en charge de la maladie

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic. Aux stades précoces, une prise en charge chirurgicale d'emblée peut être proposée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse) afin d'éliminer le risque de rechute et dans le but de guérir les patients.

Le traitement de référence¹¹ des patients pour lesquels la tumeur est résécable (résection complète) et éligibles à une chimiothérapie postopératoire (adjuvante) est le suivant : une chirurgie de résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir.

Un protocole contenant du cisplatine à J1 et de la vinorelbine à J1 et J8 suivant un schéma de 21 jours et de 4 cycles est privilégié. Dans le cas des CBNPC non-épidermoïdes, un protocole à base de cisplatine et pemetrexed est recommandé. Dans le cas d'une contre-indication au cisplatine et à la vinorelbine, du carboplatine et du paclitaxel peuvent être utilisés.

Une chirurgie de résection, précédée d'une chimiothérapie préopératoire (néoadjuvante) est possible en option, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.

⁹ Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung Cancer Biomarkers: Present Status and Future Developments. Arch Path Lab Med.2013;137(9):1191-8.

¹⁰ INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013].2014. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/86112/875668/file/Plateformes-hospitalieres-genetique-moleculaire-cancers-faits-marquants-synthese-activite-2013_2014.pdf

¹¹ Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguide-lines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.2021;32(12):1637-42.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments utilisés en adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif à haut risque de récurrence

La chirurgie de résection est suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir.

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents de ALECENSA (alectinib) pour les patients opérables au stade précoce, tumeurs résécables sont les chimiothérapies indiquées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents de ALECENSA (alectinib) pour les patients opérables au stade précoce, tumeurs résécables

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Génériques du cisplatine Accord, Hikma, Kabi, Teva, Viatris	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA*	NA*	NA*
Génériques du carboplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Medac, Teva, Viatris	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et ses génériques (Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Sandoz, Sun)	Non	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA*	NA*	NA*
TAXOTERE (docétaxel) Sanofi-Aventis et ses génériques (Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Nordic, Pharmaki)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine
TAXOL (paclitaxel)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Bristol-Myers Squibb et ses génériques (AHCL, Arrow, Ci- pla, Hospira, Kabi, Sandoz, Teva, Viatris)					
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et ses génériques (Accord, Arrow, Medac, San- doz)	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du ser- vice médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC
ALIMTA (pémétrexed) Lilly et ses génériques (Arrow, Ever, Kabi, Stragen, Sun, Via- tris, Zentiva)	Non	En association au cisplatine en 1ère ligne du CNNPC locale- ment avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du ser- vice médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

*NA : non applicable (médicament inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR)

Aucune thérapie ciblée n'est à ce jour spécifiquement indiquée dans le traitement adjuvant des patients ayant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK. Néanmoins, ALECENSA (alectinib) et d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont indiqués dans le traitement adjuvant des patients ayant un CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK (Tableau 2).

Tableau 2 : Inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans le traitement du CBNPC ALK-positif

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
ALECENSA (alectinib) Roche	Oui	ALECENSA est indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).	30/05/2018 (EI)		ASMR IV par rapport au crizotinib dans le traitement du CBNPC avancé avec un réarrangement ALK.
ALUNBRIG (brigatinib)	Oui	ALUNBRIG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK	9/09/2020 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport au crizotinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK-positif, non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.
XALKORI (crizotinib) Pfizer	Oui	En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.	05/04/2017 (EI)	Important	ASMR IV dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.
ZYKADIA (cécritinib) Novartis Pharma	Oui	Zykadia en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes	13/12/2017 (EI)	Important	ASMR IV dans le traitement de première ligne du CBNPC ALK positif au stade avancé, au même titre que la spécialité XALKORI.

*classe pharmaco-thérapeutique, EI : Extension d'indication

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert pour les patients ayant reçu un traitement adjuvant après résection tumorale complète d'un CBNPC ALK positif à haut risque de récurrence, par les comparateurs cités dans le tableau 1, à savoir la chimiothérapie adjuvante.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'alectinib dans son extension d'indication comme traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif à haut risque de récurrence, ayant bénéficié d'une résection complète, repose sur l'étude clinique ALINA (étude BO40336).

3.1.1 Méthodologie de l'étude ALINA¹²

Référence	Etude ALINA
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie à base de platine en termes de survie sans maladie (SSM ou DFS pour Disease Free Survival) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif de stade IB à IIIA, ayant bénéficié d'une résection complète.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'alectinib à une chimiothérapie adjuvante à base de platine. La randomisation (1:1) était stratifiée sur : – Le stade de la maladie (stade IB, ou stade II, ou stade IIIA) ; – L'origine ethnique (asiatique ou non-asiatique).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : 16/08/2018 – 8/12/2021. Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale : 26 juin 2023. Étude conduite dans 113 centres dans 26 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 6 patients).
Principaux critères d'inclusion	– Age ≥ 18 ans ; – Résection complète d'un CBNPC confirmée histologiquement - Stade IB (≥ 4cm) à IIIA (T2/3 N0, T1/3 N1, T1/3 N2 et T4 N0/1), 4 à 12 semaines avant l'inclusion : • Types de résection acceptés : lobectomie, lobectomie avec résection en manchon, bilobectomie ou pneumonectomie • Résection par segmentectomie ou résection cunéiforme non autorisée • Stade 3 non autorisé – Réarrangement du gène ALK-positif documenté ; – Patient éligible à recevoir une chimiothérapie à base de platine selon les recommandations locales ; – Score ECOG 0–1 ; – Bilan hématologique normal défini par une numération plaquettaire ≥100 × 10⁹/L, numération absolue des neutrophiles ≥ 1500 cellules/μL et hémoglobine ≥ 9,0 g/dL ; – Fonction rénale normale définie par une créatinine sérique ≤ 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) et la clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min au cours des 3 jours précédant l'instauration du traitement.
Principaux critères de non-inclusion	– Femmes enceintes ou allaitantes ; – Antécédent de traitement par :

¹² Yi-Long Wu , Rafal Dziadziuszko, , Jin Seok Ahn, Fabrice Barlesi, Makoto Nishio, Dae Ho Lee, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390:1265-1276 (34)

Référence	Etude ALINA
	• Radiothérapie adjuvante pour le CBNPC (la radiothérapie néoadjuvante était autorisée si elle était terminée au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement) ; • Traitement systémique anticancéreux ; • Inhibiteur d'ALK ; – Patients au stade IIIA N2 pouvant recevoir une radiothérapie post-opératoire selon l'investigateur ; – Antécédent de cancer autre que CBNPC au cours des 5 dernières années (autre que carcinome basocellulaire cutanée traité, cancer gastro-intestinal précoce traité par résection endoscopique, carcinome in situ du col de l'utérus, carcinome canalaire in situ, cancer papillaire de la thyroïde ou tout autre cancer guéri sans impact sur la survie sans maladie ou la survie globale pour le CBNPC actuel) ;
Schéma de l'étude	L'évaluation de la maladie a été réalisée après la randomisation par le biais d'un tomodensitométrie (CT scan) ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax (et de l'abdomen lors de l'inclusion (y compris du foie et des glandes surrénales) ainsi qu'une IRM cérébrale, toutes les 12 semaines au cours des 2 premières années, toutes les 24 semaines au cours des années 3 à 5 puis annuellement. Il était recommandé d'effectuer un bilan dès que possible avant la prochaine évaluation prévue en cas de suspicion de récurrence de la maladie en fonction des résultats cliniques ou de laboratoire. Un suivi par IRM cérébrale systématique a ainsi été réalisé chez tous les patients. La visite de suivi de tolérance avait lieu 28 jours après la dernière administration d'alectinib ou 28 jours après la fin du dernier cycle de chimiothérapie à base de platine. <pre> graph LR A["CBNPC ALK+ Réséqué Stade IB (≥ 4cm)-IIIA ECOG 0-1 N=255"] --> B((R1:1)) B --> C["Alectinib 600 mg 2 fois par jour 2 ans"] B --> D["Chimiothérapie à base de platine 4 cycles"] C --> E[Récidive] D --> F[Récidive] E --> G["Autres traitements au choix de l'investigateur et suivi de la survie"] F --> G </pre> ALK+ = Anaplastic Lymphoma Kinase-positive; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Statut de performance); CBNPC = Cancer Bronchique Non à Petites Cellules; R1:1 = Randomisation 1:1 Figure 1 : Schéma de l'étude ALINA Après la survenue de récurrence de la maladie, les patients étaient traités à la discrétion de l'investigateur, selon les pratiques cliniques locales. Le crossover d'un groupe de traitement à l'autre n'était pas autorisé.
Traitements étudiés	Les patients étaient randomisés (selon un ratio 1:1) pour recevoir : – Groupe expérimental : alectinib 600 mg deux fois par jour per os pendant 24 mois ou jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès. – Groupe contrôle : chimiothérapie à base de platine administrée par voie intraveineuse pendant 4 cycles de 21 jours chacun ou jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès : • Cisplatine 75 mg/m² au jour 1 + vinorelbine 25 mg/m² aux jours 1 et 8 ; • Cisplatine 75 mg/m² au jour 1 + gemcitabine 1250 mg/m² aux jours 1 et 8 ; • Cisplatine 75 mg/m² au jour 1 + pemetrexed 500 mg/m² au jour 1. Dans le cas d'une intolérance à la chimiothérapie à base de cisplatine, le carboplatine pouvait être administré à la place dans l'une des combinaisons mentionnées ci-dessus.
Critère de jugement principal	Survie sans maladie (SSM) déterminée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le premier événement suivant : survenue d'une récurrence, d'un nouveau CBNPC primaire ou du décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier. La récurrence était définie par l'identification d'une récurrence au scanner ou à l'IRM, par biopsie et par l'état clinique du patient, évaluée par le centre investigateur.

Référence	Etude ALINA
	La survie sans maladie était évaluée selon des tests hiérarchisés d'abord dans la sous-population de patients de stade II à IIIA puis dans la population ITT (patients de stade IB au stade IIIA).
Critères de jugement secondaires	Critère de jugement secondaire non hiérarchisé : Survie globale (SG) évaluée dans la sous-population de patients de stade II à IIIA et dans la population ITT, définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients non décédés à la date de l'analyse étaient censurés à la date des dernières nouvelles. Autres critères de jugement exploratoires notamment : – Analyses de taux de SSM à 3, 4 et 5 ans, évaluée dans la sous-population de patients de stade II à IIIA et dans la population ITT ; – Analyses en sous-groupes de l'effet de variables telles que les données démographiques (âge, sexe, ethnie) et caractéristiques pronostiques à l'inclusion (stade de la maladie, antécédents de tabagisme et statut ECOG) sur la durée de la SSM, évaluée dans la sous-population de patients de stade II à IIIA et la population ITT ; – Localisation de la première récurrence documentée ou du nouveau CBNPC primaire ; – Qualité de vie : variation moyenne par rapport à l'inclusion du score composite physique, du score composite mental et de l'échelle de fonctionnement physique du questionnaire SF-36.
Taille de l'échantillon	Environ 255 patients devaient être randomisés dans l'étude. Le nombre maximal de patients au stade IB devait être limité à 25% afin qu'au moins 75% des patients randomisés soient au stade II à IIIA, soit au moins 191 patients. La taille de l'échantillon était initialement estimée, pour démontrer une différence statistiquement significative lors de l'analyse principale du critère de jugement principal, selon les hypothèses suivantes : – Un risque alpha bilatéral de 0,05 dans la sous-population du stade II à IIIA et dans la population ITT ; – Une puissance de 80% pour détecter un hazard ratio (HR) : • De 0,55 dans la sous-population de stade II à IIIA ; • De 0,58 dans la population ITT. – Une analyse intermédiaire de la SSM lorsqu'environ 67% du total des événements étaient réalisés, en utilisant l'approximation Lan-DeMets pour le calcul des seuils de significativité par la méthode de O'Brien-Fleming. L'analyse finale de la SSM devait avoir lieu après qu'environ 89 événements de SSM aient été observés dans la sous-population de stade II à IIIA, soit environ 60 mois (5 ans) après le début de la randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal : La SSM était évaluée dans 2 populations selon une procédure hiérarchique : – Dans la sous-population de patients de stade II à IIIA ; – Dans la population ITT (patients de stade IB au stade IIIA). Ce critère a été analysé par un test du log-rank stratifié. 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 à risques proportionnels de Cox stratifié sur l'origine ethnique pour la sous-population de patients de stade II à IIIA et sur les critères de stratification pour la population ITT. Pour chaque groupe de traitement, l'estimation de la médiane de la SSM était réalisée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Deux analyses étaient prévues au protocole pour le critère principal (SSM) : – Une première analyse intermédiaire réalisée après environ 67% d'événements observés dans la sous-population stade II-IIIa, soit après environ 59 événements de SSM et 44 mois après la randomisation du 1er patient. Les seuils de significativité pour le rejet précoce de l'hypothèse nulle à un risque alpha bilatéral de 5% étaient un $HR \leq 0,52$ ($p \leq 0,0118$) pour la sous-population stade II-IIIa et un $HR \leq 0,55$ ($p \leq 0,0121$) pour la population ITT. – Une analyse finale réalisée après environ 89 événements de SSM, soit environ 60 mois après la randomisation du 1er patient. Populations d'analyse

Référence	Etude ALINA
	– Population ITT (Intention de Traiter) : correspond à l'ensemble des patients randomisés, qu'ils aient reçu ou non le traitement attribué. – Population de patients de stade II à IIIA : correspond aux patients de la population ITT ayant un CBNPC de stade II à IIIA. – Population de tolérance : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

3.1.2 Résultats

Les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire considérée comme analyse finale de la SSM¹³ effectuée à partir du gel de base du 26 juin 2023 réalisé après un suivi médian de 27,8 mois pour la SSM.

➔ Effectifs

A la date du gel de base du 26 juin 2023, 257 patients ont été randomisés : 130 patients dans le groupe alectinib et 127 dans le groupe chimiothérapie.

Parmi les patients randomisés, 9 n'ont pas reçu le traitement de l'étude après la randomisation et ont été exclus de l'étude : 2 patients du groupe alectinib (retrait de consentement) et 7 patients du groupe chimiothérapie (retrait de consentement [6 patients] et déviation au protocole [1 patient]).

Au total, 248 patients ont reçu le traitement de l'étude : 128 dans le groupe alectinib et 120 dans le groupe chimiothérapie.

A la date de l'analyse principale, 192 patients (77,4%) avaient terminé le traitement de l'étude et 26 patients (10,5%) étaient toujours sous traitement. Le traitement de l'étude a été interrompu pour 30 patients (12,1%).

¹³ Pour mémoire, une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues au protocole après environ 59 et 89 événements de DFS observés respectivement dans la sous-population stade II-IIIa. Au gel de la base du 26/06/2023, 59 événements de DFS ayant été rapportés dans la sous-population stade II-IIIa, l'analyse intermédiaire a donc été considérée comme l'analyse finale de la DFS.

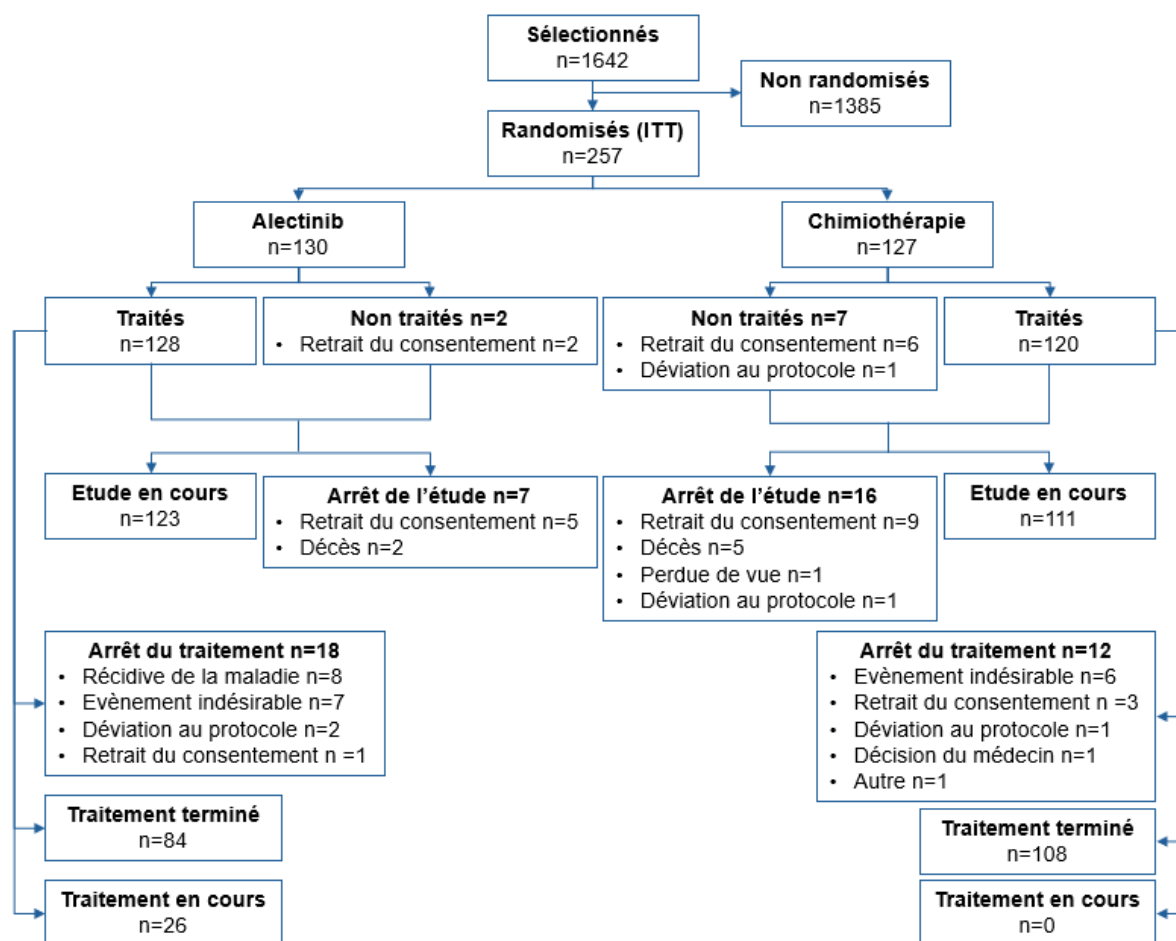


Figure 2 : Disposition des patients

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 56,0 ans et 52,1% des patients étaient des femmes. Les patients étaient de stade ECOG 0 (53,3%) ou 1 (46,7%). La majorité des patients étaient non-fumeurs (59,9%).

Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les deux groupes de traitement (Tableau 6 en annexe).

Les patients avaient principalement une maladie au stade IB pour 10,1%, IIA pour 31,1% et IIIA pour 54,9% des patients selon la 7ème classification TNM applicable au moment de la mise en place de l'étude ALINA. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (96,5%).

→ Critère de jugement principal : survie sans maladie

– Population de patients de stade II à IIIA

A la date du 26/06/2023 (analyse principale pour la SSM), dans la sous-population de patients de stade II à IIIA, après un suivi médian de 27,9 mois dans le groupe alectinib et de 27,8 mois dans le groupe chimiothérapie, des événements de **SSM (décès ou récurrence)** ont été observés chez **14 patients (12,1%) dans le groupe alectinib et 45 (39,1%) dans le groupe chimiothérapie**.

Une **amélioration statistiquement significative de la SSM, évaluée par l'investigateur**, a été démontrée dans le groupe alectinib par rapport à la chimiothérapie ($p < 0,0001$) avec une réduction du risque relatif de 76% : **HR = 0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,45]**.

La médiane de la SSM n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib versus 44,4 mois dans le groupe chimiothérapie.

Un plus grand pourcentage de patients étaient en vie et sans maladie dans le groupe alectinib par rapport au groupe chimiothérapie à 2 ans (respectivement 93,8% versus 63,0%) et 3 ans (respectivement 88,3% versus 53,3%).

Tableau 3 : Survie sans maladie évaluée dans la sous-population de patients de stade II à IIIA

	Alectinib (N = 116)	Chimiothérapie (N = 115)
Patients avec un événement, n (%)	14 (12,1)	45 (39,1)
Événement survenant en premier, n		
Décès	0	1
Récidive	14	44
Délai jusqu'à l'événement, mois		
Médiane [IC95%]	NE [NE ; NE]	44,4 [27,8 ; NE]
Analyse stratifiée		
p-value (log-rank)	<0,0001	
Hazard Ratio [IC95%]	0,24 [0,13 ; 0,45]	
Estimation du taux de SSM à 2 ans, % [IC95%]	93,81 [89,36 ; 98,25]	63,01 [53,33 ; 72,68]
Estimation du taux de SSM à 3 ans, % [IC95%]	88,33 [80,83 ; 95,83]	53,25 [42,34 ; 64,16]

NE : non estimable

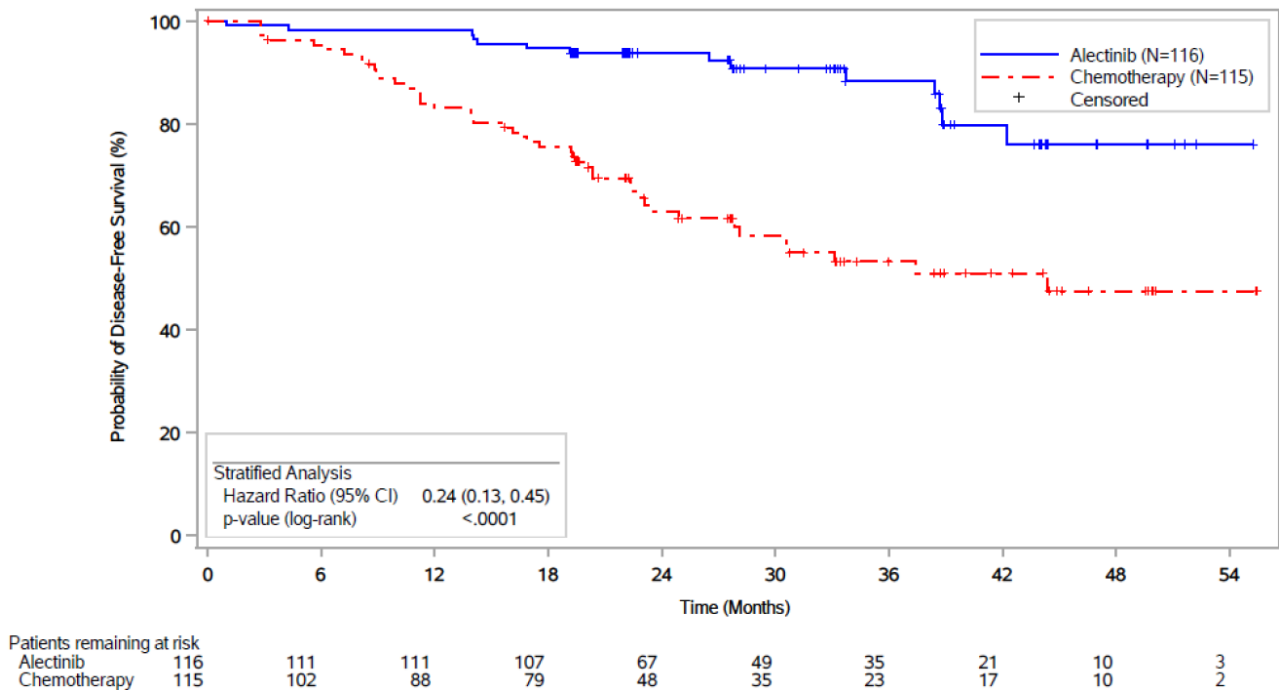


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans maladie évaluée dans la sous-population de patients de stade II à IIIA

La supériorité d'alectinib a été confirmée avec la revue radiographique en aveugle, centralisée, et indépendante de la SSM, (BICR) qui a été réalisée pour 218/231 patients (94,4%) de la population II-

IIIA. Selon cette revue, le nombre de patients avec événement était de 13 (11,2%) dans le bras alectinib et de 34 (29,6%) dans le bras chimiothérapie avec une réduction du risque relatif de 71% (HR = 0,29 ; IC95% [0,15 ; 0,55]).

– **Population de patients de stade IB à IIIA (population ITT)**

A la date du 26/06/2023 (analyse principale pour la SSM), dans la population ITT, après un suivi médian de 27,8 mois dans le groupe alectinib et de 28,4 mois dans le groupe chimiothérapie, **des événements de SSM ont été observés chez 15 patients (11,5%) dans le groupe alectinib et 50 (39,4%) dans le groupe chimiothérapie.**

Une **amélioration statistiquement significative de la SSM évaluée par l'investigateur**, a été démontrée dans le groupe alectinib par rapport à la chimiothérapie ($p < 0,0001$) avec une réduction du risque relatif de 76% : **HR = 0,24** ; IC95% [0,13 ; 0,43].

La médiane de la SSM n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib versus 41,3 mois dans le groupe chimiothérapie.

Un plus grand pourcentage de patients étaient en vie et sans maladie dans le groupe alectinib par rapport au groupe chimiothérapie à 2 ans (respectivement 93,6% versus 63,7%) et 3 ans (respectivement 88,7% versus 54,0%).

Tableau 4 : Survie sans maladie évaluée dans la population ITT

	Alectinib (N = 130)	Chimiothérapie (N = 127)
Patients avec un événement, n (%)	15 (11,5)	50 (39,4)
Événement survenant en premier, n		
Décès	0	1
Récidive	15	49
Délai jusqu'à l'événement, mois		
Médiane [IC95%]	NE [NE ; NE]	41,3 [28,5 ; NE]
Analyse stratifiée		
p-value (log-rank)	<0,0001	
Hazard Ratio [IC95%]	0,24 [0,13 ; 0,43]	
Estimation du taux de SSM à 2 ans, % [IC95%]	93,64 [89,38 ; 97,91]	63,74 [54,59 ; 72,90]
Estimation du taux de SSM à 3 ans, % [IC95%]	88,69 [81,76 ; 95,63]	53,97 [43,73 ; 64,21]

NE : non estimable

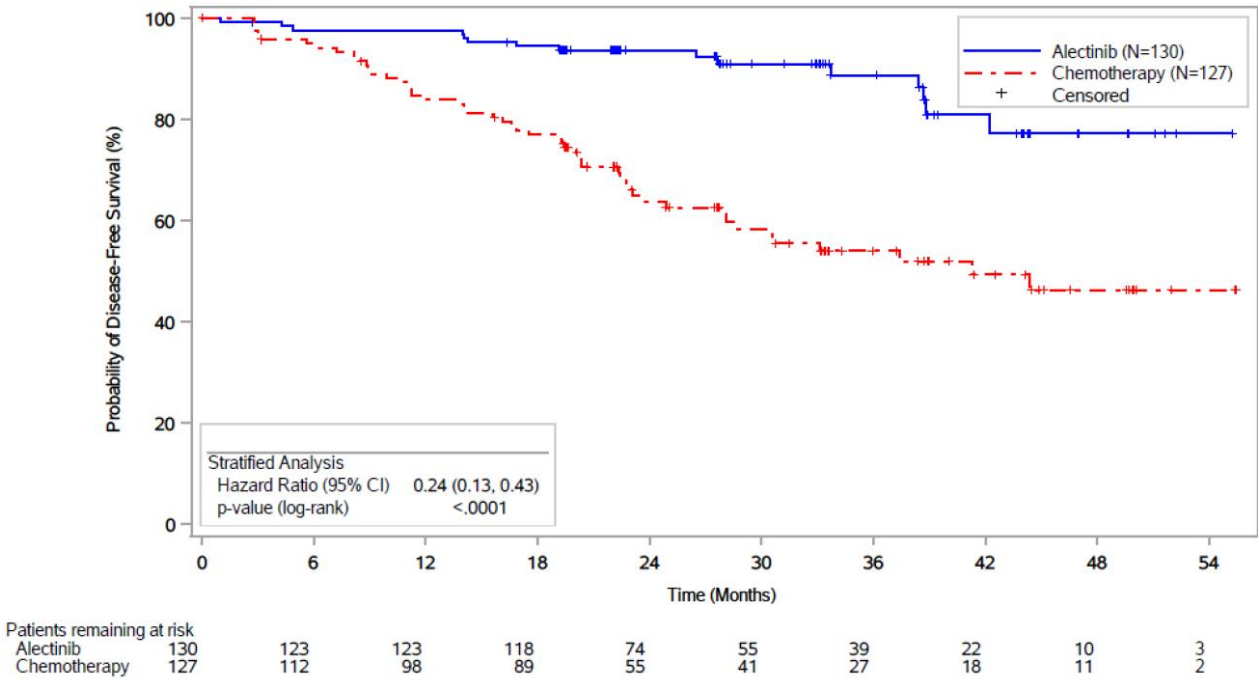


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans maladie évaluée dans la population ITT

La supériorité d'alectinib a été confirmée avec la revue radiographique en aveugle, centralisée, et indépendante de la SSM (BICR) qui a été réalisée pour 243/257 patients (94,6%) de la population ITT. Selon cette revue, le nombre de patients avec événement était de 16 (12,3%) dans le bras alectinib et de 39 (30,7%) dans le bras chimiothérapie avec une réduction du risque relatif de 70% (HR = 0,30 ; IC95% [0,17 ; 0,54])

→ Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha sur les autres critères de jugement secondaires, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

On note qu'à la date du 26/06/2023, les données de survie globale étaient immatures (avec 7 décès observés).

→ Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans une analyse exploratoire à l'aide du score SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Tolérance de l'étude ALINA

→ Exposition au traitement

A la date du gel de base du 26 juin 2023, la durée médiane d'exposition au traitement par alectinib était de 23,9 mois (min-max : 0-25 mois). La majorité des patients (87,5%) avait reçu de l'alectinib pendant plus de 18 mois.

Le traitement par chimiothérapie le plus fréquemment administré était un traitement par platine/pemetrexed (80% ; 96 patients), dont 91,7% (88 patients) ont effectué 4 cycles. Les autres traitements de chimiothérapie administrés ont été un traitement par platine/vinorelbine chez 23 patients (19,1%) dont 82,6% (19 patients) ont reçu 4 cycles, et un patient a reçu un traitement par cisplatine/gemcitabine et a terminé les 4 cycles de traitement.

→ Profil général de tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 248 patients : 128 patients dans le groupe alectinib et 120 dans le groupe chimiothérapie.

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était comparable entre les deux groupes de traitement et a été de 98,4% (126 patients) dans le groupe alectinib et de 93,3% (112 patients) dans le groupe chimiothérapie.

La majorité des patients ont rapporté des EI de faible intensité (grade 1 ou 2). La proportion de patients ayant présenté au moins un EI de grade 3 à 5 était comparable entre les deux groupes de traitement et a été de 29,7% dans le groupe alectinib et 30,8% dans le groupe chimiothérapie.

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 13,3% dans le groupe alectinib et de 8,3% dans le groupe chimiothérapie.

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables – Population de tolérance

	Alectinib (N = 128)	Chimiothérapie (N = 120)
Nombre total d'EI rapportés, n	1685	978
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	126 (98,4)	112 (93,3)
El d'issue fatale (grade 5)	0	0
El de grade 3 à 5	38 (29,7)	37 (30,8)
El grave (EIG)	17 (13,3)	10 (8,3)
EIG ayant conduit à l'arrêt du traitement	1 (0,8)	4 (3,3)
EIG ayant conduit à une réduction de la dose ou à une interruption temporaire du traitement	7 (5,5)	4 (3,3)
EIG reliés au traitement	2 (1,6)	8 (6,7)
El ayant conduit à l'arrêt du traitement	7 (5,5)	15 (12,5)
El ayant conduit à une réduction de la dose ou à une interruption temporaire du traitement	55 (43,0)	27 (22,5)
El reliés au traitement	120 (93,8)	107 (89,2)
El reliés au traitement ayant conduit à l'arrêt du traitement	7 (5,5)	14 (11,7)
El reliés au traitement ayant conduit à une réduction de la dose ou à une interruption temporaire du traitement	49 (38,3)	26 (21,7)

→ Événements indésirables les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 30\%$ des patients) ont été :

- dans le groupe alectinib : augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK) (43,0%), constipation (42,2%), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (41,4%), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (33,6%) et augmentation de la bilirubine sanguine (33,6%).
- dans le groupe chimiothérapie : nausée (72,5%).

Les EI rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe alectinib par rapport au groupe chimiothérapie (différence relative $\geq 20\%$) ont été les suivants :

- CPK augmentée (43,0% dans le groupe alectinib par rapport à 0,8% dans le groupe chimiothérapie) ;
- ASAT augmentées (41,4% par rapport à 5,0%) ;
- Bilirubine sanguine augmentée (33,6% par rapport à 0,8%) ;
- Covid-19 (28,9% par rapport à 0,8%) ;
- Myalgie (28,1% par rapport à 1,7%) ;
- ALAT augmentées (33,6% par rapport à 9,2%) ;
- Phosphatases alcalines sanguines augmentées (25,0% par rapport à 3,3%).

Les EI rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe chimiothérapie par rapport au groupe alectinib (différence relative $\geq 20\%$) ont été les suivants :

- Nausée (72,5% dans le groupe chimiothérapie par rapport à 7,8% dans le groupe alectinib) ;
- Appétit diminué (29,2% par rapport à 5,5%).

Cf. Tableau 7 en annexe.

→ Intensité des événements indésirables

La majorité des patients ont rapporté des EI de faible intensité (grade 1 ou 2). La proportion de patients ayant présenté au moins un EI de grade 3 à 5 était comparable entre les deux groupes de traitement et a été de 29,7% dans le groupe alectinib et 30,8% dans le groupe chimiothérapie. Aucun EI de grade 5 n'a été rapporté.

L'EI de grade 3-5 le plus fréquent était une augmentation des CPK sanguines dans le groupe alectinib (6,3% [8 patients]) et une diminution du nombre de neutrophiles dans le groupe chimiothérapie (10% [12 patients]).

→ Événements indésirables considérés comme liés au traitement

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement a été de 93,8% dans le groupe alectinib et de 89,2% dans le groupe chimiothérapie.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 30\%$ des patients) dans le groupe alectinib ont été : augmentation de la CPK (40,6%), augmentation des ASAT (39,1%), augmentation des ALAT (32,8%), augmentation de la bilirubine sanguine (31,3%) et constipation (31,3%).

La proportion de patients ayant présenté des EI de grade 3-5 considérés comme liés au traitement a été de 18,0% (23 patients) dans le groupe alectinib et de 27,5% (33 patients) dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe chimiothérapie, la nausée (72,5%) était le seul EI considéré comme lié au traitement, rapporté chez $\geq 30\%$ des patients.

→ Événements indésirables graves

La proportion de patients ayant eu au moins un EIG a été de 13,3% (17 patients) dans le groupe alectinib et de 8,3% (10 patients) dans le groupe chimiothérapie.

Les EIG les plus fréquemment rapportés (chez $\geq 1\%$ des patients) dans le groupe alectinib ont été : appendicite (3,1%, [4 patients]), pneumonie (2,3%, [3 patients]), infarctus du myocarde aigu (1,6%, [2 patients]). Dans le groupe chimiothérapie, les EIG rapportés chez $\geq 1\%$ des patients étaient : nausée (1,7%, [2 patients]) et neutropénie (1,7%, [2 patients]).

Le seul EIG rapporté à une fréquence plus élevée dans le groupe alectinib par rapport au groupe chimiothérapie (différence relative $\geq 2\%$) a été l'appendicite (4 patients (3,1%) dans le groupe alectinib par rapport à 0 patient dans le groupe chimiothérapie).

Les EIG ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été une pneumopathie rapportée chez un patient du groupe alectinib, et une pneumonie (1 patient), une embolie pulmonaire (1 patient), des douleurs abdominales, fatigue, nausées et régurgitations (1 patient) ; et des nausées et vomissements (1 patient) rapportés chez 4 patients du groupe chimiothérapie.

→ Décès

A la date du gel de base du 26 juin 2023, 2 décès (1,6%) ont été rapportés dans le groupe alectinib et 5 (4,2%) dans le groupe chimiothérapie. Les décès sont survenus pendant la période de suivi (hors traitement, en dehors de la période de déclaration des EI).

Les décès des deux patients du groupe alectinib ont été attribués à des récurrences de la maladie dont un patient est décédé dans les 30 jours suivant la dernière administration du médicament.

Dans le groupe chimiothérapie, les décès ont été attribués à des récurrences de la maladie (2 patients), une pneumonie bilatérale (1 patient), le Covid-19 (1 patient) et une cause inconnue (1 patient).

→ Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 5,5% dans le groupe alectinib et de 12,5% dans le groupe chimiothérapie.

La pneumopathie inflammatoire (2,3%) était le seul EI rapporté chez $\geq 1\%$ des patients ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe alectinib.

Dans le groupe chimiothérapie, les EI rapportés chez $\geq 1\%$ des patients et ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été : nausée (3,3%), asthénie (2,5%), créatinine sanguine augmentée (1,7%), fatigue (1,7%), vomissements (1,7%), acouphènes (1,7%).

3.3 Synthèse des données cliniques

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur l'étude ALINA. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'alectinib à une chimiothérapie adjuvante à base de platine.

Les patients inclus étaient des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence avec un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ayant eu une résection complète.

Au total, 257 patients ont été randomisés dans l'étude : 130 patients dans le groupe alectinib et 127 dans le groupe chimiothérapie. La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (stade IB (≥ 4 cm) versus stade II versus stade IIIA) et de l'origine ethnique (asiatique versus non-asiatique).

Les patients étaient âgés de 56 ans (médiane) avec un sex-ratio équilibré et majoritairement non-fumeurs (59,9%). Sur le plan histologique, les cancers étaient principalement non-épidermoïdes (96,5%), parmi lesquels l'adénocarcinome était le sous-type histologique le plus fréquent (96,5%). Les patients étaient de stade ECOG 0 (53,3%) ou 1 (46,7%) et avaient une maladie au stade IB (10,1%), IIA (31,1%) et majoritairement IIIA (54,9%). Enfin, 19,2% des patients du groupe chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie à base de platine/vinorelbine, avec une majorité ayant reçu du cisplatine (91,3% des patients) et la plupart des patients du groupe chimiothérapie ont reçu une chimiothérapie à base de cisplatine/pemetrexed.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie évaluée dans la sous-population de patients de stade II-IIIa puis dans la population ITT (patients de stade IB au stade IIIA). Le suivi médian des patients était similaire dans les 2 groupes (environ 28 mois).

Chez les patients de stade II-IIIa, 14 récurrences ou décès (12,1%) ont été observés chez les patients du groupe alectinib et 45 (39,1%) chez les patients du groupe chimiothérapie (évaluation par l'investigateur), soit une réduction cliniquement et statistiquement significative du risque de récurrence de 76% en faveur de l'alectinib, HR=0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,45], $p<0,0001$. La médiane de survie sans maladie n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib IC95% [non estimable (NE) ; NE] versus 44,4 mois (IC95% [27,8 ; NE] dans le groupe chimiothérapie. La supériorité d'alectinib est confirmée avec la revue radiographique centralisée indépendante de la SSM (BICR) qui a été réalisée pour 218/231 patients (94,4%) de la population II-IIIa.

Dans la population ITT, 15 récurrences ou décès (11,5%) ont été observés chez les patients du groupe alectinib et 50 (39,4%) chez les patients du groupe chimiothérapie (évaluation par l'investigateur), soit une réduction cliniquement et statistiquement significative du risque de récurrence de 76% en faveur de l'alectinib, HR=0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,43], $p<0,0001$.

La médiane de survie sans maladie n’a pas été atteinte dans le groupe alectinib IC95% [NE ; NE] et a été de 41,3 mois (IC95% [28,5 ; NE] dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats dans la population de patients de stade II-IIIa et dans la population ITT ont été confirmés par la revue radiographique centralisée indépendante (BICR) de la survie sans maladie qui a été réalisée pour 243/257 patients (94,6%) de la population ITT.

Dans la population ITT, on note une récurrence chez 49 patients (38,6%) du groupe chimiothérapie (dont 18 au niveau du SNC), et chez 15 patients (11,5%) du groupe alectinib (dont 5 au niveau du SNC).

Au gel de base du 26 juin 2023, les données de survie globale étaient immatures. Un total de 2 décès dans le groupe alectinib et 5 dans le groupe chimiothérapie ont été observés.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur les résultats de qualité de vie.

Le profil de tolérance est comparable à celui déjà connu pour ALECENSA.

La proportion de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) de grade ≥ 3 a été 29,7% et de 30,8% respectivement dans les groupes alectinib et chimiothérapie. Dans le groupe alectinib, les EI considérés comme liés au traitement et observés chez ≥ 30% des patients étaient la constipation (31,3%), l’augmentation des ASAT (39,1%), de la CPK (40,6%), des ALAT (32,8%) et de la bilirubine (31,3%).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 13,3% (n=17) dans le groupe alectinib et de 8,3%(n=10) dans le groupe chimiothérapie. Les EIG les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 1% des patients) dans le groupe alectinib ont été : appendicite (3,1%, [4 patients]), pneumonie (2,3%, [3 patients]), infarctus aigu du myocarde (1,6%, [2 patients]). Dans le groupe chimiothérapie, les EIG rapportés chez ≥ 1% des patients étaient nausée (1,7%, [2 patients]) et neutropénie (1,7%, [2 patients]).

La proportion de patients ayant eu un EI ayant conduit à l’arrêt du traitement a été de 5,5% et de 12,5% respectivement dans les groupes alectinib et chimiothérapie.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.5 Programme d’études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, deux études sont en cours dans l’indication faisant l’objet de cet avis.

→ Étude interventionnelle

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
HORIZON 02 (BO43249)	Etude de phase I-III, multicentrique, évaluant l’efficacité et/ou la sécurité de plusieurs thérapies chez les patients atteints d’un CBNPC résécable et de stade précoce (stades I-III), avec un statut de biomarqueur éligible.	Trimestre 4 2025

→ Étude observationnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
EXALPOS	Etude observationnelle rétrospective multicentrique portant sur des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde traité par chirurgie plus ou moins chimiothérapie, en France. L'objectif principal est de décrire l'incidence des translocations ALK parmi les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde de stade I à IIIA traités par chirurgie.	Semestre 1 2025

4. Discussion

Au total, les résultats de l'étude ALINA ont démontré :

- Lors d'une analyse intermédiaire, la supériorité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie en tant que traitement adjuvant après résection complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA, ALK-positif avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % chez les patients de stades II-IIIa (critère de jugement principal HR = 0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,45]), $p < 0,0001$) et dans la population ITT (stades IB-IIIa) (second critère de jugement principal hiérarchisé, HR = 0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,43], $p < 0,0001$).
- un profil de tolérance acceptable de l'alectinib sans nouveau signal de tolérance chez les patients atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA, ALK-positif.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- cette étude a été réalisée en ouvert ;
- l'évaluation principale de la survie sans maladie a été réalisée par l'investigateur, mais 94% des résultats ont été revus par un comité indépendant ;
- un effet moindre rapporté lorsque la survie sans maladie a été évaluée par le comité indépendant que par l'investigateur alors que le critère de jugement principal était une évaluation par l'investigateur ;
- l'absence de données
 - de survie globale ;
 - d'une éventuelle récurrence après 2 ans de traitement par alectinib ;
 - d'efficacité et de tolérance d'un traitement par alectinib en association à la chimiothérapie ;
 - de qualité de vie ;
 - de résistance à l'alectinib ;
 - concernant la durée optimale du traitement adjuvant par alectinib ;
- de nombreuses déviations majeures au protocole (35,4 % des patients du groupe alectinib et 31,5 % des patients du groupe chimiothérapie, le plus souvent dues à une évaluation manquante ou liées à l'administration de traitement dans le groupe alectinib).
- une population incluse majoritairement asiatique (55,6%), aucun test d'interaction n'est disponible sur ce critère, il ne peut alors être écarté un risque d'hétérogénéité d'effet ;
- une hétérogénéité inconnue de l'effet selon le stade, même si seuls 26 malades de stade Ib ont été inclus.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans l'indication revendiquée, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ALECENSA (alectinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme ;
- dans les CBNPC on retrouve environ 3 à 5% des patients atteints de CBNPC métastatique ayant des réarrangements génomiques du gène ALK induisant la production de la protéine oncogénique ALK (ALK+) et entre 1,2% à 2,3% des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK ;
- le réarrangement du gène ALK est typiquement retrouvé chez des patients avec un âge médian d'environ 55 ans et majoritairement non-fumeurs, avec un risque élevé de développer des métastases cérébrales (environ 50 à 60% des patients au cours de leur maladie) ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- il existe un traitement recommandé des patients pour lesquels la tumeur est résécable (résection complète) et éligibles à une chimiothérapie postopératoire à base de sels de platine pendant 4 cycles chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir, cependant les résultats de l'étude ALINA a montré une supériorité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie en traitement adjuvant des adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA, ALK-positif avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % ;
- aucune autre thérapie ciblée n'est à ce jour indiquée dans le traitement adjuvant des patients ayant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du CBNPC ALK-positif avec une démonstration de l'efficacité démontrée sur la survie sans maladie (critère de jugement principal) avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès de 76 % chez les patients de stades II-III A ou de stades IB-III A ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC avec un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), à haut risque de récurrence, ayant bénéficié d'une résection complète ;
- le plan de développement est adapté car il fournit des résultats cliniques étayant l'efficacité de l'alectinib concernant la survie sans maladie et il prévoit une évaluation de futurs résultats de survie globale ;
- et il participe à combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce ALECENSA (alectinib) dans l'indication «en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.

6. Annexe

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion – Population ITT

	Alectinib (N = 130)	Chimiothérapie (N = 127)	Total (N = 257)
Délai entre le diagnostic et la randomisation, mois			
n	129	123	252
Moyenne (ET)	2,21 (0,93)	2,18 (1,28)	2,19 (1,11)
Médiane	2,04	1,94	1,99
Min – Max	0,6 – 7,0	0,4 – 13,1	0,4 – 13,1
Site de la tumeur primaire, n (%)			
Gauche	59 (45,4)	56 (44,1)	115 (44,7)
Droite	71 (54,6)	71 (55,9)	142 (55,3)
Diamètre maximal de la tumeur, cm			
n	129	127	256
Moyenne (ET)	3,25 (2,24)	3,08 (1,70)	3,17 (1,99)
Médiane	3,00	2,70	2,80
Min – Max	0,8 – 17,0	0,6 – 10,0	0,6 – 17,0
Type histologique, n (%)			
Epidermoïde	6 (4,6)	3 (2,4)	9 (3,5)
Non-épidermoïde	124 (95,4)	124 (97,6)	248 (96,5)
Sous-type histologique dans les cas non-épidermoïde, n (%)			
Adénocarcinome	119 (96,0)	119 (96,0)	238 (96,0)
Mixte (excluant les petites cellules)	2 (1,6)	0	2 (0,8)
Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) / cancer bronchique de type « not otherwise specified » (NOS)	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Autre	1 (0,8)	4 (3,2)	5 (2,0)
Stade T selon la classification AJCC - 7e édition, n (%)			
T1a	30 (23,1)	37 (29,1)	67 (26,1)
T1b	21 (16,2)	22 (17,3)	43 (16,7)
T2a	59 (45,4)	47 (37,0)	106 (41,2)
T2b	4 (3,1)	10 (7,9)	14 (5,4)
T3	15 (11,5)	8 (6,3)	23 (8,9)
T4	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (1,6)
Stade N, n (%)			
N0	21 (16,2)	18 (14,2)	39 (15,2)
N1	45 (34,6)	43 (33,9)	88 (34,2)
N2	64 (49,2)	66 (52,0)	130 (50,6)
Stade M, n (%)			
M0	130 (100)	127 (100)	257 (100)

	Alectinib (N = 130)	Chimiothérapie (N = 127)	Total (N = 257)
Diagnostic initial selon la classification AJCC - 7ème édition (eCRF), n (%)			
Stade IB	17 (13,1)	9 (7,1)	26 (10,1)
Stade IIA	38 (29,2)	42 (33,1)	80 (31,1)
Stade IIB	5 (3,8)	5 (3,9)	10 (3,9)
Stade IIIA	70 (53,8)	71 (55,9)	141 (54,9)
Diagnostic initial de la stadification selon la classification AJCC - 7e édition (IxRS), n (%)			
Stade IB	14 (10,8)	12 (9,4)	26 (10,1)
Stade II	47 (36,2)	45 (35,4)	92 (35,8)
Stade IIIA	69 (53,1)	70 (55,1)	139 (54,1)
Test ALK-positif, n (%)			
Evaluation locale	102 (78,5)	95 (74,8)	197 (76,7)
Evaluation centrale	28 (21,5)	32 (25,2)	60 (23,3)
Méthode de dépistage du réarrangement du gène ALK, n (%)			
Hybridation in situ fluorescente (FISH) Abbott	21 (20,6)	13 (13,7)	34 (17,3)
Test Ventana anti-ALK +	76 (74,5)	80 (84,2)	156 (79,2)
Test FoundationOne® CDx (F1CDx)	2 (2,0)	0	2 (1,0)
Hybridation in situ fluorescente (FISH)	2 (2,0)	1 (1,1)	3 (1,5)
Immunohistochimie (IHC)	0	1 (1,1)	1 (0,5)
Autre	1 (1,0)	0	1 (0,5)

Tableau 7 : Evénements indésirables les plus fréquents – population de tolérance

	Alectinib (N = 128)	Chimiothérapie (N = 120)
Affections gastro-intestinales, n (%)		
Nausée	10 (7,8)	87 (72,5)
Constipation	54 (42,2)	30 (25,0)
Vomissement	9 (7,0)	30 (25,0)
Investigations, n (%)		
Aspartate aminotransférase (AST) augmentées	53 (41,4)	6 (5,0)
Créatine phosphokinase sanguine augmentées	55 (43,0)	1 (0,8)
Alanine aminotransférase (ALT) augmentées	43 (33,6)	11 (9,2)
Bilirubine sanguine augmentée	43 (33,6)	1 (0,8)
Phosphatase alcaline sanguine augmentées	32 (25,0)	4 (3,3)
Créatinine sanguine augmentée	19 (14,8)	6 (5,0)
Globules blancs diminués	2 (1,6)	23 (19,2)
Neutrophiles diminués	3 (2,3)	21 (17,5)
Poids augmenté	17 (13,3)	1 (0,8)

	Alectinib (N = 128)	Chimiothérapie (N = 120)
Bilirubine conjuguée augmentée	11 (8,6)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, n (%)		
Malaise	6 (4,7)	16 (13,3)
Œdèmes périphériques	13 (10,2)	1 (0,8)
Infections et infestations, n (%)		
Covid-19	37 (28,9)	1 (0,8)
Infection des voies urinaires	11 (8,6)	2 (1,7)
Infection des voies aériennes supérieures	9 (7,0)	1 (0,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition, n (%)		
Appétit diminué	7 (5,5)	35 (29,2)
Hyperuricémie	12 (9,4)	2 (1,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique, n (%)		
Neutropénie	2 (1,6)	19 (15,8)
Leucopénie	1 (0,8)	9 (7,5)
Troubles congénitaux musculosquelettiques et du tissu conjonctif, n (%)		
Myalgie	36 (28,1)	2 (1,7)
Arthralgie	10 (7,8)	2 (1,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané, n (%)		
Rash	18 (14,1)	7 (5,8)
Affections du système nerveux, n (%)		
Dysgueusie	13 (10,2)	3 (2,5)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, n (%)		
Toux	19 (14,8)	4 (3,3)
Dyspnée	13 (10,2)	3 (2,5)
Hoquet	0	9 (7,5)
Toux productive	7 (5,5)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions, n (%)		
Problème d'omission d'administration	21 (16,4)	0
Omission d'une administration de produit par erreur	16 (12,5)	0
Affections cardiaques, n (%)		
Bradycardie	10 (7,8)	0

ALECENSA 150 mg,, 27 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr