

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
30 mai 2018***Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018****alectinib*****ALECENSA 150 mg, gélules**

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	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité d'ALECENSA versus crizotinib, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale, - mais sans possibilité de conclure sur la survie globale en raison de la méthodologie suivie (survie globale positionnée dans l'analyse hiérarchisée en 4^e critère secondaire après la réponse objective qui est non significative), <p>la commission de la Transparence considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement ALK.</p>
ISP	ALECENSA n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de sa supériorité démontrée versus crizotinib, l'alectinib (ALECENSA) est l'option à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avancé avec un réarrangement ALK.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 16/02/2017 – Rectificatif AMM du 18 décembre 2017 (extension d'indication en 1 ^{ère} ligne, objet de cette évaluation)
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.
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 d'ALECENSA sur les listes sécurité sociale et collectivités pour l'extension d'indication en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK.

L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ dans le cancer bronchique non à petites cellules.

La CT a évalué ALECENSA en traitement de seconde ligne, après échec du crizotinib, et lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV (mineure, avis du 13 décembre 2017).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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).

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. »

04 POSOLOGIE

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

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 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)¹.

Par rapport aux autres sous-types de CBNPC, les patients ayant une tumeur 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+)². 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 élevé³.

Récemment, des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique, en première ligne de traitement ont obtenu une AMM : le crizotinib et le cériatinib. Par conséquent, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

¹ 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>

² 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.

³ 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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XALKORI (crizotinib) <i>Pfizer</i>	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	Compte tenu de : - la démonstration d'un gain en survie sans progression - sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, - la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de traitement, en faveur de XALKORI), la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.	Oui
ZYKADIA (cériitinib) <i>Novartis Pharma</i>	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	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed, - sans impact démontré sur la survie globale par rapport à cette stratégie thérapeutique, - bien que cette chimiothérapie ne soit plus le standard de traitement aujourd'hui - et en l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie, la Commission considère que ZYKADIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif au stade avancé, au même titre que la spécialité XALKORI.	Oui

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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les spécialités citées dans ce tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ALECENSA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Japon	Oui	Posologie : 300 mg deux fois par jour, différente de celle de l'AMM en Europe
Europe	Evaluation nationale en cours dans les différents pays	

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 les résultats de l'étude pivot ALEX comparative analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Méthodologie de l'étude ALEX

REFERENCE	Etude ALEX ⁴	
Type d'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert, réalisée chez des patients atteints de CBNPC avancé ALK+, en 1 ^{ère} ligne de traitement.	
Date, durée	L'étude s'est déroulée du 19 août 2014 (1 ^{er} patient inclus) au 20 janvier 2016 (dernier patient inclus). Les résultats présentés ci-après correspondent à un gel des données au 9 février 2017. L'étude est toujours en cours.	
Lieux de l'étude (Nombre de centres)	98 centres répartis dans 29 pays. : Etats-Unis (10), Italie (9), Corée du sud (6), Hong Kong (5), Australie (5), Espagne (5), Thaïlande (5), France (4) , Suisse (4), Pologne (4), Russie (4), Canada (4), Turquie (4), Taïwan (4), Royaume-Uni (3), Portugal (3), Serbie (3), Ukraine (2), Singapour (2), Chine (2), Israël (2), Bosnie Herzégovine (1), Nouvelle Zélande (1), Brésil (1), Chili (1), Costa Rica (1), Guatemala (1), Mexique (1), Egypte (1).	
Objectifs de l'étude	Principal	Evaluer l'efficacité de l'alectinib comparativement au crizotinib chez des patients atteints de CBNPC avancé ALK+, en 1 ^{ère} ligne de traitement, en termes de survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur.
	Secondaires	Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> Evaluer et comparer la survie sans progression (évaluation par un comité indépendant de relecture « CRI ») ; Evaluer et comparer le délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral (évaluation radiographique par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1 et RANO :

⁴ Peters S, Camidge DR, Shaw AT et Al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017 ;377(9):829-838.

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Pour évaluer le taux de réponse objective cérébrale des patients avec métastases cérébrales mesurables à l'inclusion ; ○ Pour évaluer la durée de la réponse cérébrale chez les patients qui avaient une réponse objective cérébrale ; ○ Pour évaluer les taux de progression cérébrale à 6, 12, 18 et 24 mois sur la base de l'incidence cumulative. <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer et comparer le taux de réponse objective et la durée de la réponse ; • Evaluer et comparer la survie globale. <p>Pharmacocinétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractériser la pharmacocinétique de l'alectinib et de ses métabolites. <p>Tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la sécurité et la tolérance de l'alectinib par rapport au crizotinib. <p>Evaluation des symptômes réalisée par les patients (<i>patient-reported outcome, PRO</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer et comparer le délai de détérioration à partir des symptômes de toux, dyspnée, douleur thoracique, douleur dans le bras et l'épaule et fatigue mesurés par les scores EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 et d'un ensemble de 3 symptômes (toux, dyspnée, douleur thoracique) ; • Evaluer et comparer la qualité de vie, la performance des patients et les effets indésirables du traitement, évalués par les scores EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13.
Population		Patients adultes, atteints d'un CBNPC avancé (non résécable, localement avancé ou métastatique), ALK+, en 1 ^{ère} ligne de traitement.
Schéma de l'étude		<p>Le schéma de l'étude est présenté dans la figure ci-dessous :</p> <pre> graph TD A[Sélection] -- "-28 jours" --> B[Randomisation 1:1 avec stratification] B -- "≤ 24 heures" --> C[Alectinib 600 mg, 2 fois/jour] B -- "≤ 24 heures" --> D[Crizotinib 250 mg, 2 fois/jour] C --> E[Jusqu'à progression de la maladie, une toxicité inacceptable, un retrait du consentement ou un décès] D --> E E --> F[Traitement ultérieur du CBNPC et suivi de la survie] </pre> <p>Les patients éligibles ont été randomisés selon une procédure centralisée avec un ratio 1:1 pour recevoir alectinib ou crizotinib.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le score de performance ECOG (0/1 versus 2) ; • l'ethnie (asiatique versus non asiatique) ; • les métastases cérébrales à l'inclusion (oui versus non) ; <p>Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement, ou décès.</p> <p>Après progression de la maladie (évaluée selon les critères RECIST v1.1), les patients devaient arrêter le traitement en cours et recevaient un autre traitement à la discrétion de l'investigateur et selon la pratique locale. Le <i>cross-over</i> n'était pas autorisé.</p> <p>En cas de progression cérébrale isolée asymptomatique (e.g., nouvelles oligométastases cérébrales), un traitement local pouvait être administré (e.g., radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie) suivi soit par la poursuite de l'alectinib (dans le bras alectinib), soit par la poursuite du crizotinib (dans le bras crizotinib) jusqu'à la progression systémique de la maladie et/ou la progression cérébrale symptomatique. La</p>

	<p>décision de poursuivre le traitement en cas de progression cérébrale isolée, asymptomatique, était à la discrétion de l'investigateur pour les patients pouvant continuer à bénéficier de leur traitement respectif.</p> <p>Les patients ayant interrompu leur traitement avant la progression de la maladie (en raison d'une toxicité inacceptable ou du retrait de leur consentement) ont été suivis jusqu'à la progression de la maladie et pour la survie globale indépendamment du traitement anti-cancéreux reçu par la suite.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupe expérimental alectinib : 600 mg, administré par voie orale, 2 fois par jour (matin et soir, pendant les repas). En cas d'oubli d'une dose, alectinib pouvait être administré jusqu'à 6 heures après le moment prévu. Si ce temps était supérieur à 6 heures ou si le patient avait vomi la dose, le patient devait attendre la prise suivante.</p> <p>Groupe comparateur crizotinib : 250 mg, administré par voie orale, 2 fois par jour (matin et soir, pendant ou en dehors des repas). En cas d'oubli d'une dose, le crizotinib pouvait être administré jusqu'à 6 heures avant la dose suivante. Si ce temps était inférieur à 6 heures ou si le patient avait vomi la dose, le patient devait attendre la prise suivante.</p>
<p>Principaux critères de sélection</p>	<p>Les principaux critères d'<u>inclusion</u> étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic confirmé par histologie ou cytologie de CBNPC avancé ou récurrent (stade IIIB ne relevant pas d'un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV), avec translocation ALK évaluée par le test d'IHC Ventana ; • Patients âgés d'au moins 18 ans ; • Espérance de vie d'au moins 12 semaines ; • Score de performance ECOG compris entre 0 et 2 ; • Aucun précédent traitement du CBNPC avancé ou récurrent (stade IIIB ne relevant pas d'un traitement multimodal) ou métastatique (stade IV) ; • Fonction hématologique satisfaisante : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\,500$ cellules/μl ○ Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl • Fonction rénale satisfaisante : <ul style="list-style-type: none"> ○ Taux de filtration glomérulaire estimé, calculé par l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) d'au moins 45 ml/min/1,73 m² ; • Patients ayant récupéré des effets d'une chirurgie ou d'un traumatisme significatif, au moins dans les 28 jours précédents la première dose du traitement de l'étude ; • Maladie mesurable (par RECIST v1.1) avant l'administration du traitement de l'étude ; • La présence de métastases cérébrales ou leptoméningées était autorisée si les métastases étaient asymptomatiques (e.g. diagnostiquées fortuitement à l'inclusion). Les lésions cérébrales auront été traitées à la discrétion de l'investigateur selon les pratiques cliniques locales. Si les patients montraient des symptômes neurologiques ou des signes dus aux métastases cérébrales, ils devaient recevoir une irradiation encéphalique totale ou une radiothérapie stéréotaxique. Dans tous les cas, la radiothérapie devait être terminée au moins 14 jours avant l'inclusion et les patients devaient être stables cliniquement. • Patients ayant donné leur consentement éclairé par écrit, avant d'effectuer toute procédure relative à l'étude. Les patients ont consenti à se conformer au protocole de l'étude incluant l'utilisation de dispositifs électroniques pour l'évaluation des symptômes par les patients (PRO). <p>Les principaux critères de <u>non inclusion</u> étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant eu un cancer dans les 3 dernières années (cancer autre que le carcinome basocellulaire de la peau traité de manière curative, le cancer gastro-intestinal précoce traité par résection endoscopique, le carcinome in situ du col de l'utérus, ou tout autre cancer traité, considéré sans impact sur la survie sans progression et la survie globale pour le CBNPC actuel). • Tout trouble gastro-intestinal ayant pu affecter l'absorption de traitements oraux, comme le syndrome de malabsorption ou après résection majeure de l'intestin ; • Maladie du foie caractérisée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ ALAT or ASAT $>3 \times ULN$ ($\geq 5 \times ULN$ pour les patients avec des métastases hépatiques concomitantes) confirmés par 2 mesures consécutives ; ○ OU une fonction excrétoire endommagée (e.g., hyperbilirubinémie) ou une

	<p>fonction synthétique ou d'autres conditions de maladie du foie décompensée comme la coagulopathie, l'encéphalopathie hépatique, l'hypoalbuminémie, l'ascite et saignement de varices oesophagiennes ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OU hépatite virale aiguë ou auto-immune active ou alcoolique ou autres types d'hépatites aiguës ; <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 des critères d'évaluation de la morbidité aiguë selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE version 4.0) ou toxicités plus élevées dues à tout précédent traitement comme la radiothérapie (à l'exclusion de l'alopécie), n'ayant pas montré d'amélioration et considéré strictement comme interférant avec le traitement actuel de l'étude ; • Antécédent de transplantation d'organe ; • Co-administration de traitements anti-cancéreux autres que celui administré dans l'étude ; • Patients avec un intervalle QT corrigé à l'inclusion, supérieur à 470 ms ou une bradycardie symptomatique ; • Administration de puissants inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 (CYP)3A dans les 14 jours précédents la première dose de traitement de l'étude et pendant le traitement par alectinib ou crizotinib ; • Administration d'agents ayant un effet potentiel sur l'allongement de l'intervalle QT dans les 14 jours précédents la première dose de traitement de l'étude pour tous les patients et pendant le traitement jusqu'à la fin de l'étude pour les patients sous crizotinib. 	
Critères de jugement	Principal	<p>Survie sans progression (PFS, Progression Free Survival) évaluée par l'investigateur à partir des critères RECIST v1.1. La PFS est définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès du patient.</p>
	Secondaires	<p>Analyse hiérarchique des critères secondaires de jugement, si le critère de jugement principal de PFS était atteint, selon l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PFS évaluée par le CRI, définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès du patient ; 2. Délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral, évalué par le CRI selon les critères RECIST v1.1, défini comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la première évidence radiographique de progression cérébrale observée par un évaluateur indépendant. Pour cela, un suivi par IRM systématique a été réalisé ; 3. Taux de réponse objective, évaluée par l'investigateur, défini par le pourcentage de patients dans la population ITT avec une maladie mesurable à l'inclusion, ayant atteint une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) (ORR = CR + PR); 4. Survie globale (OS, Overall Survival), définie comme le délai depuis la date de randomisation jusqu'à la date de décès quelle que soit la cause ; <p>Autres critères secondaires de jugement non inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique avec contrôle du risque alpha :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de la réponse, définie comme le délai entre la première évaluation de la maladie supportant la réponse objective du patient (réponse complète ou réponse partielle) et la première évidence de progression documentée ou le décès quelle que soit la cause ; • Taux de réponse cérébrale objective, évaluée par le CRI, défini comme la proportion de patients avec une réponse complète, ou partielle pour les lésions cérébrales à l'inclusion ; • Durée de la réponse cérébrale, évaluée par le CRI selon les critères RECIST, définie comme le délai depuis la réponse cérébrale jusqu'à la progression de la maladie cérébrale ; • Evaluation des symptômes réalisée par les patients (patient-reported outcome PRO) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Délai jusqu'à détérioration des symptômes liés au cancer du poumon, rapportés par le patient, défini comme le délai depuis la date de randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une détérioration significative, cliniquement démontrée. L'analyse du délai jusqu'à détérioration des symptômes était effectuée à partir des scores de symptômes du cancer du poumon, du score de l'état global de santé et du score de fonction cognitive ;

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Fonction physique, symptômes et qualité de vie évalués par les scores : EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 ; • Tolérance d'alectinib, comparée à celle de crizotinib. L'évaluation de la tolérance s'est faite par un suivi et un enregistrement de l'ensemble des événements indésirables.
	Exploratoire	<p>Parmi les critères de jugement exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etat de santé du patient évalué par le questionnaire EQ-5D-3L; • Efficacité évaluée par le test FISH Vysis ALK break Aprat FISH Probe Kit (Abbott) ; • Efficacité et tolérance évaluées par un test ALK plasmatique ; • Détermination de la corrélation entre le statut ALK évalué par un test ALK plasmatique, et le statut ALK évalué par les tests Ventana ALK IHC et FISH Vysis ALK break Aprat FISH Probe Kit (Abbott) ; • Recherche sur le mécanisme de résistance des inhibiteurs anti-ALK ; • Recherche sur la détection des mutations/fusions ALK plasmatique.
	Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon est basée sur l'analyse de la PFS, critère de jugement principal, à l'aide d'un test du log-rank.</p> <p>Au moment de la création du protocole, aucune donnée de phase III n'était disponible pour le crizotinib en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC ALK+. La médiane de PFS du crizotinib en 2^{nde} ligne de traitement dans l'étude de phase III PROFILE 1007 était de 7,7 mois (IC95% : 6,0 mois ; 8,8 mois). Dans l'étude de phase II mono-bras, pour les patients ayant reçu plus d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie (dont 85% ayant reçu plus de 2 précédentes chimiothérapies), la médiane de PFS était de 8,5 mois (IC95% : 6,2 mois ; 9,9 mois). Sur cette base, l'hypothèse a été faite d'une PFS de 9,8 mois pour crizotinib.</p> <p>La médiane de PFS pour le crizotinib rapportée dans l'étude de phase III PROFILE 1014, comparant le crizotinib par rapport à une chimiothérapie standard à base de sels de platine et de pemetrexed chez des patients atteints de CBNPC ALK +, en 1^{ère} ligne de traitement, était de 10,9 mois⁴⁶. L'hypothèse initiale d'une PFS de 9,8 mois pour le bras crizotinib a été réévaluée sur la base des données de l'étude de phase III PROFILE 1014 à 10,9 mois.</p> <p>Environ 170 événements de PFS étaient nécessaires pour détecter une différence statistiquement significative en faveur de alectinib versus crizotinib, HR=0,65 (correspondant à une augmentation de la médiane de PFS de 10,9 mois à 16,8 mois) avec une puissance de 80% et un risque d'erreur α bilatéral de 0,05.</p> <p>La durée du recrutement a été estimée à environ 24 mois.</p> <p>Au total 286 patients ont été recrutés dans cette étude et randomisés selon un ratio 1 :1.</p>
	Méthode d'analyse statistique	<p>L'analyse principale de l'étude testait les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 : la survie sans progression des patients du bras alectinib est équivalente à celle des patients du bras crizotinib ; • H1 : la survie sans progression des patients est différente entre les 2 bras. <p><i>Analyse du critère principal d'efficacité :</i></p> <p>La comparaison des traitements sur la PFS était basée sur un test du log-rank stratifié avec un risque alpha bilatéral de 5%. Les facteurs de stratification de la randomisation ont été inclus dans l'analyse stratifiée du log-rank, à partir du moment où chaque strate individuelle incluait plus de 10% de la population ITT.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la médiane de PFS pour chaque bras de traitement avec un IC à 95%. La courbe de Kaplan-Meier a été construite pour fournir une description visuelle de la différence entre les 2 bras de traitement. Un modèle de régression de Cox stratifiée a été utilisé pour estimer l'effet du traitement exprimé en HR (alectinib versus crizotinib), avec un IC à 95%.</p> <p>Les données des patients qui n'avaient pas progressé ou qui étaient toujours en vie au moment de l'analyse, étaient censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie soit pendant le traitement soit pendant le suivi. Les données des patients sans évaluation de la maladie après l'inclusion étaient censurées à la date de randomisation.</p> <p>La stratification sur les métastases cérébrales à l'inclusion a été effectuée sur la base de l'évaluation par le CRI. En effet, l'évaluation indépendante par des radionéurologues était considérée comme plus fiable que celle par l'investigateur et correspondait aux populations utilisées pour évaluer les critères d'efficacité cérébrale. La concordance entre les deux évaluations a été évaluée en croisant les résultats. Les résultats d'un test log-rank non stratifié ont également été présentés en tant qu'analyse supportive.</p>

D'autres analyses supportives additionnelles ont été effectuées en utilisant plusieurs scénarii concernant les règles de censures des patients ayant des évaluations non faites, ou étant perdus de vue.

Analyse hiérarchisée des critères secondaires d'efficacité :

Si le critère de jugement principal de PFS était statistiquement significatif, avec un niveau de significativité bilatéral de 5%, basé sur le test du log-rank stratifié, les critères secondaires de jugement suivants étaient évalués selon l'ordre suivant, chacun avec un niveau de significativité de 5% :

- PFS évaluée par le CRI ; l'analyse de la PFS selon le CRI suivait la même méthodologie que l'analyse du critère de jugement principal.
- Délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral, évalué par le CRI selon les critères RECIST v1.1 ; l'analyse du délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral prenait en compte les risques compétitifs (progression systémique, décès sans progression antérieure), et reposait sur un test du *log-rank* stratifié. L'effet d'alectinib sur le risque de 1^{ère} progression au niveau cérébral a été exprimé par un HR cause-spécifique, tenant compte des risques compétitifs. Les risques de progression cérébrale, progression systémique et décès sans progression ont été estimés par les courbes d'incidence cumulées, à titre descriptif.
- Taux de réponse objective, évalué par l'investigateur ; la comparaison des taux de réponses objectives entre les deux bras était basée sur un test stratifié de Mantel-Haenszel. L'effet traitement était exprimé en différence de taux de réponse, dont l'estimation était basée sur une approximation normale.
- Survie globale ; l'analyse de la survie globale a été effectuée suivant la même méthodologie que l'analyse du critère principal de jugement et de la PFS évaluée par le CRI.

Censure des données :

- des patients qui n'avaient pas progressé ou qui étaient toujours en vie au moment de l'analyse, à la date de la dernière évaluation de la maladie soit pendant le traitement soit pendant le suivi pour les critères secondaires de jugement : **PFS et délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral** ;
- des patients toujours en vie au moment de l'analyse, à la dernière date connue de leur survie pour le critère secondaire de **survie globale** ;
- des patients qui n'avaient pas progressé ou qui étaient toujours en vie au moment de l'analyse, à la date de la dernière évaluation de la maladie pour les critères secondaires de jugement : **durée de la réponse et durée de la réponse cérébrale** ;
- des patients sans évaluation de la maladie après l'inclusion, après la date de randomisation pour les critères secondaires de jugement : **PFS, délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral et survie globale**.

Délais de l'étude

L'étude était basée sur le nombre d'évènements, avec une période de recrutement estimée approximativement à 24 mois. Le nombre d'évènements requis pour l'analyse finale du critère principal de jugement (environ 170) était attendu approximativement 33 mois après l'inclusion du premier patient. Si la médiane de PFS n'était pas estimable lors de l'analyse principale, en raison d'un nombre insuffisant d'évènements dans le bras de traitement, une mise à jour exploratoire de l'analyse de la PFS était planifiée lorsqu'environ 50% des patients du bras alectinib auraient progressé ou seraient décédés. Cette analyse était prévue uniquement dans le but d'obtenir une estimation de la médiane de PFS dans le bras alectinib, sans test de comparaison du critère principal de jugement.

Aucune analyse intermédiaire d'efficacité ou de futilité n'a été effectuée.

Une analyse de suivi de la survie sera effectuée lorsque environ 50% de patients (i.e., 143 patients) seront décédés soit environ 42 mois après l'inclusion du premier patient.

L'étude se terminera officiellement lorsque l'analyse de suivi de la survie sera complète.

Les résultats présentés ici sont ceux de l'analyse principale.

Analyse en sous-groupe :

Les évaluations de PFS par l'investigateur et le CRI ont été présentées par sous-

	<p>groupes incluant : l'âge (<65 ans, ≥65 ans), le sexe, l'ethnie (Asiatique, non asiatique), le statut de fumeur et les caractéristiques de pronostic à l'inclusion (statut de performance ECOG, métastases et précédentes irradiations cérébrales). Le HR incluant un IC à 95% est présenté séparément pour chaque niveau de catégories de variables. Une analyse en sous-groupe du taux de réponse objective cérébrale a été effectuée selon le statut des précédentes irradiations cérébrales (oui versus non) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le sous-groupe de patients de la population ITT présentant des lésions cérébrales mesurables à l'inclusion par le CRI, • et le sous-groupe groupe de patients de la population ITT présentant des lésions cérébrales mesurables et non mesurables à l'inclusion par le CRI. <p><i>Analyse de sensibilité :</i> Une analyse de sensibilité a été effectuée sur le critère de jugement principal de PFS selon les règles de censure suivantes par rapport à l'analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données des patients ont été censurées à la dernière évaluation de la maladie, avant le début de la thérapie anti-cancéreuse non spécifiée par le protocole reçue avant l'apparition d'une progression de la maladie. • Les données des patients, pour lesquels la documentation relative à la progression de la maladie ou au décès du patient était arrivée après plus de 2 évaluations manquées, ont été censurées. Les données de ces patients sont censurées à la date de la dernière évaluation de la maladie avant les évaluations manquantes. • Les données des patients ayant interrompu le traitement de l'étude et/ou s'étant retirés de l'étude ou ayant été perdus de vue avant l'observation de la progression de la maladie ont été censurées. <p>Deux analyses additionnelles de sensibilité sur la PFS incluait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'effet des évaluations manquantes évalué lorsque le nombre d'évaluations manquantes dans chacun des bras était supérieur à 5%. Pour les patients dont la progression a été déterminée à la suite d'une ou plusieurs évaluations manquantes, la progression était antidatée avec la 1^{ère} date d'évaluation manquante. • L'effet de perte de suivi. Si plus de 5% de patients étaient perdus de vue concernant la PFS dans chacun des bras de traitement, une analyse imputant les données manquantes (<i>worst-case analysis</i>) était effectuée chez chacun des patients perdus de vue, considéré en progression à la dernière date où ils ont été évalués sans progression.
<p>Populations d'analyse</p>	<p>Quatre populations d'analyse étaient notamment définies dans le plan d'analyse statistique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population ITT : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude. Il s'agit de la population principale pour l'analyse de l'efficacité réalisée selon le bras d'attribution de la randomisation. • Population de tolérance : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients ont été analysés selon le traitement effectivement reçu. Les patients ayant reçu alectinib, quelle que soit la dose, ont été inclus dans le bras de traitement alectinib. • Population FISH+ : correspond à l'ensemble des patients de la population ITT dont le statut ALK a été évalué par le test Vysis FISH. Il s'agit de la population secondaire pour l'analyse de l'efficacité réalisée selon le bras d'attribution de la randomisation. Une analyse supportive d'efficacité a été effectuée sur la base du test FISH plutôt que le test IHC. • Population pour l'analyse PRO : correspond à un sous-groupe de la population ITT, présentant une évaluation PRO à l'inclusion et au moins une évaluation PRO après l'inclusion.

Résultats :

Un total de 303 patients a été randomisé parmi lesquels :

152 patients dans le bras alectinib ;

151 patients dans le bras crizotinib.

La majorité des patients présentait un CBNPC de stade IV (97% dans le groupe alectinib versus 96% dans le groupe crizotinib) et était atteint d'un adénocarcinome (90% dans le groupe alectinib versus 94% dans le groupe crizotinib). La majorité des patients présentait un bon état général (statut de performance ECOG compris entre 0 et 1 pour 93% des patients dans les 2 groupes de traitements). Des métastases cérébrales étaient présentes chez 40% des patients dans le groupe alectinib et 38% des patients dans le groupe crizotinib. La majorité des patients avec métastases cérébrales à l'inclusion n'avait pas reçu de traitement pour ces localisations.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (Population ITT)

	Groupe alectinib N=152	Groupe crizotinib N=151
Age, année		
n	152	151
Moyenne ± (ET)	56,3 (12,0)	53,8 (13,5)
Médiane	58,0	54,0
Min,-max,	25 - 88	18 - 91
Age, classe d'âge, n (%)		
n	152	151
< 65 ans	115 (75,7%)	118 (78,1%)
≥ 65 ans	37 (24,3%)	33 (21,9%)
Sexe, n (%)		
n	152	151
Homme	68 (44,7%)	64 (42,4%)
Femme	84 (55,3%)	87 (57,6%)
Ethnie, n(%)		
n	152	151
Asiatiques	69 (45,4%)	69 (45,7%)
Caucasiens	76 (50,0%)	75 (49,7%)
Autres	7 (4,6%)	7 (4,6%)
Poids, kg à l'inclusion		
n	150	145
Moyenne ± (ET)	67,03 (15,81)	65,81 (13,20)
Médiane	65,35	64,60
Min,-max,	40,4 - 131,5	42,0 - 108,0
Statut tabagique au recrutement, n(%)		
n	152	151
Fumeurs actifs	12 (7,9%)	5 (3,3%)
Non-fumeurs	92 (60,5%)	98 (64,9%)
Anciens fumeurs	48 (31,6%)	48 (31,8%)
Délai entre le diagnostic et le début du traitement, mois		
n	149	150
Moyenne ± (ET)	7,41 (16,86)	6,63 (17,26)
Médiane	1,68	1,91
Min,-max,	0,4 – 105,0	0,5 – 155,7
Type histologique, n (%)		
n	152	151
Adénocarcinome	136 (89,5%)	142 (94,0%)
Carcinome broncho-alvéolaire	1 (0,7%)	0
Carcinome à grandes cellules	0	3 (2,0%)
Plusieurs types histologiques avec prédominance de l'adénocarcinome	0	1 (0,7%)
Carcinome à cellules squameuses	5 (3,3%)	2 (1,3%)
Indifférencié	4 (2,6%)	0
Autre	6 (3,9%)	3 (2,0%)
Stade initial de la maladie, n (%)		
n	152	151
I	6 (3,9%)	2 (1,3%)

IIA	2 (1,3%)	7 (4,6%)
IIB	1 (0,7%)	1 (0,7%)
IIIA	12 (7,9%)	11 (7,3%)
IIIB	9 (5,9%)	11 (7,3%)
IV	122 (80,3%)	119 (78,8%)
Stade de la maladie à l'inclusion, n(%)		
n	152	151
IIIB	4 (2,6%)	6 (4,0%)
IV	148 (97,4%)	145 (96,0%)
Score ECOG à l'inclusion, n(%)		
n	152	151
0 ou 1	142 (93,4%)	141 (93,4%)
2	10 (6,6%)	10 (6,6%)
Précédente chimiothérapie pour cancer localisé, n(%)		
n	152	151
Oui	13 (8,6%)	17 (11,3%)
Non	139 (91,4%)	134 (88,7%)
Lésions cérébrales à l'inclusion (mesurables ou non mesurables) par le CRI, n(%)		
n	152	151
Oui	64 (42,1%)	58 (38,4%)
Non	88 (57,9%)	93 (61,6%)
Métastases cérébrales évaluées par l'investigateur, n(%)		
n	152	151
Oui	60 (39,5%)	57 (37,7%)
Non	92 (60,5%)	94 (62,3%)
Traitement des métastases cérébrales, n(%)		
n	27	22
Chirurgie cérébrale	4 (14,8%)	1 (4,5%)
Radiochirurgie	5 (18,5%)	4 (18,2%)
Irradiation encéphalique totale	16 (59,3%)	15 (68,2%)
Autre	2 (7,4%)	2 (9,1%)
Précédente irradiation encéphalique		
n	152	151
Oui	26 (17,1%)	21 (13,9%)
Non	126 (82,9%)	130 (86,1%)
Nombre de métastases par patients (selon l'investigateur)		
n	152	151
Médiane	2,0	2,0
Min,-max,	1 – 5	1 – 5
1-3	114 (75,0%)	117 (77,5%)
>3	38 (25,0%)	34 (22,5%)
Nombre de sites par patients (selon l'investigateur)		
n	152	151
Médiane	2,0	2,0
Min,-max,	1 - 5	1 - 5
Nombre de patients avec au moins une métastase par site (selon l'investigateur)		
Poumon, plèvre, épanchement pleural	125 (82,2%)	123 (81,5%)
Ganglions lymphatiques	77 (50,7%)	71 (47,0%)
Os (incluant la moelle osseuse)	0	2 (1,3%)
SNC	18 (11,8%)	13 (8,6%)
Foie	27 (17,8%)	35 (23,2%)
Surrénal	7 (4,6%)	12 (7,9%)
Peau	1 (0,7%)	0
Autre	23 (15,1%)	14 (9,3%)

↳ Critère principal de jugement

A la date de gel des données du 09 février 2017, la durée médiane de suivi a été de 18,6 mois dans le groupe alectinib et de 17,6 mois dans le groupe crizotinib.

Au total, 164 patients avaient eu une progression de la maladie ou étaient décédés : 102 dans le groupe crizotinib (68%) et 62 dans le groupe alectinib (41%).

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).

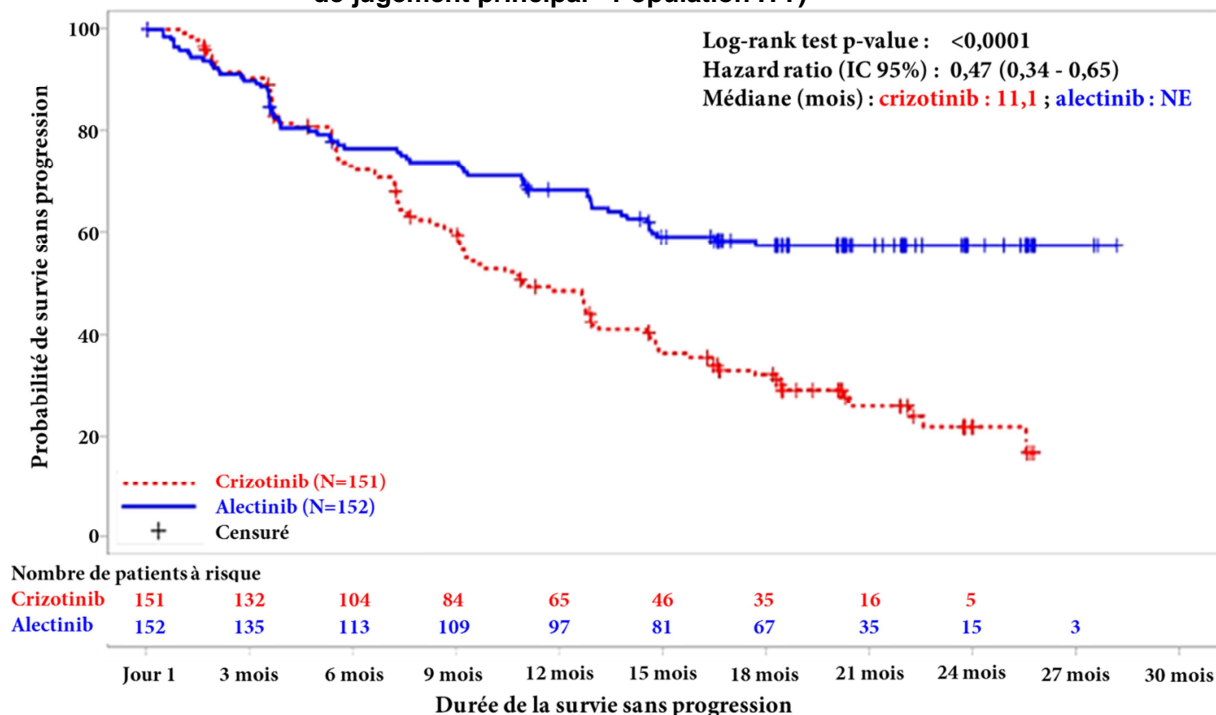
Alectinib a diminué le risque de progression ou de décès de 53% par rapport au crizotinib (HR=0,47 [IC 95% : 0,34-0,65], p<0,0001).

Tableau 1. Survie sans progression évaluée par les investigateurs - critère principal de jugement (Population ITT)

	Groupe alectinib N=152	Groupe crizotinib N=151
Patients avec événements (n,%)	62 (40,8%)	102 (67,5%)
1 ^{er} événement		
Décès	8	12
Progression de la maladie	54	90
Patients sans événement (n,%)	90 (59,2%)	49 (32,5%)
Délai avant événement (mois)		
Médiane	NE	11,1
IC 95%	(17,7 - NE)	(9,1 – 13,1)
25% et 75% percentile	7,6 - NE	5,6 – 22,2
Analyse stratifiée		
Hazard ratio	0,47	
IC 95%	(0,34 -0,65)	
Valeur du p (log-rank)	<0,0001	
Analyse non stratifiée		
Hazard ratio	0,48	
IC 95%	(0,35 – 0,66)	
Valeur du p (log-rank)	<0,0001	
A 1 an		
Patient à risque	97	65
Taux sans progression ou décès	68,44	48,66
IC 95%	(60,97 – 75,91)	(40,40 – 56,92)
Différence dans le taux sans progression ou décès	-19,78	
IC 95%	(-30,92 ; -8,65)	

IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; HR : Hazard ratio ; NE : Non évaluable ; PFS : Survie sans progression

Figure 1 : Survie sans progression évaluée par l'investigateur selon l'analyse Kaplan Meier (critère de jugement principal - Population ITT)



Une analyse sera effectuée lorsque 50% des patients du groupe alectinib auront présenté un événement de PFS, ceci afin de fournir une estimation de la médiane de PFS.

Critères secondaires de jugement hiérarchisés

➤ *Survie sans progression évaluée par le CRI*

La médiane de PFS a été de 25,7 mois dans le groupe alectinib (IC 95% : 19,9 - NE) et de 10,4 mois (IC 95% : 7,7-14,6) dans le groupe crizotinib, soit un gain absolu de 15,3 mois (HR=0,50 [IC 95% : 0,36 – 0,70], p=0,0001).

➤ *Délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral évaluée par le CRI (RECIST 1.1)*

Tous les patients de la population ITT ont été inclus dans l'analyse du délai jusqu'à la 1^{ère} progression au niveau cérébral, indépendamment de la présence de métastases cérébrales à l'inclusion. Un suivi par IRM systématique était prévu au protocole.

Au total, 18 patients (12%) dans le groupe alectinib ont eu une première progression au niveau cérébral versus 68 (45%) dans le groupe crizotinib.

Alectinib diminue significativement le risque d'une 1^{ère} progression au niveau cérébral par rapport au crizotinib (HR cause spécifique = 0,16 [IC 95% : 0,10 – 0,28], p=0,0001).

En ce qui concerne les *risques compétitifs* notamment le risque de progression systémique sans une première progression cérébrale antérieure, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes de traitement (HR cause spécifique = 0,81 [IC 95% : 0,49 – 1,31]).

➤ *Taux de réponse objective évaluée par l'investigateur*

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse objective : 82,9% des patients du groupe alectinib et 75,5% des patients du groupe crizotinib ([IC 95% : -1,71 – 16,50], p=0,0936). Cette différence n'étant pas statistiquement significative, l'analyse hiérarchique des critères secondaires de jugement a été interrompue.

➤ *Survie globale*

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 seront pas disponibles.

A titre d'information est cité le pourcentage de décès relevé lors de l'analyse principale : 23,0% (35/152) dans le groupe alectinib et 26,5% (40/151) dans le groupe crizotinib. La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes.

Critères secondaires de jugement non hiérarchisés

➤ Taux de réponse objective évaluée par le CRI

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse objective (80,8% dans le groupe alectinib et 73,8%, NS). Cette analyse était cohérente avec l'analyse effectuée par l'investigateur.

➤ Durée de la réponse

La médiane de durée de la réponse a été atteinte dans le groupe crizotinib (11,1 mois [IC 95% : 7,9 - 13,0]) et non atteinte dans le groupe alectinib.

➤ Taux de réponse objective cérébrale

Le nombre de patients ayant des métastases cérébrales mesurables et non mesurables à l'inclusion a concerné 40% des patients de l'étude : 64/152 dans le groupe alectinib et 58/151 dans le groupe crizotinib.

Une réponse objective cérébrale a été notée chez 59,4% dans le groupe alectinib et chez 25,9% dans le groupe crizotinib.

La réponse complète cérébrale a été notée chez 45,3% des patients du groupe alectinib et 8,6% des patients du groupe crizotinib.

La médiane de durée de réponse cérébrale n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib (IC 95% : 17,3 – NE) et a été de 3,7 mois dans le groupe crizotinib (IC 95% : 3,2 – 6,8).

08.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 11% des patients du groupe alectinib versus 13% des patients du groupe crizotinib.

L'incidence des EI graves a été similaire entre les deux groupes : 28% dans le groupe alectinib versus 29% dans le groupe crizotinib.

Les EIG les plus fréquemment rapportés incluaient les pneumonies (3% dans les 2 groupes), les pneumopathies (3% dans le groupe crizotinib versus 1% dans le groupe alectinib), l'embolie pulmonaire (2% versus 1% respectivement) et une augmentation des ALAT (3% versus 1% respectivement).

Les seuls EIG 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).

08.4 Résumé & discussion

L'alectinib (ALECENSA) a obtenu une extension d'indication le 18 décembre 2017 dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK +). Cette AMM est fondée sur les résultats de l'étude pivot ALEX, randomisée, ouverte, versus crizotinib et ayant inclus 303 patients atteints de CBNPC avancé ALK+, en 1ère 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).

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], $p < 0,0001$).

Les résultats sur les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont montré les points suivants :

- une médiane de survie sans progression évaluée par le CRI 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 1ère 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 : 82,9% des patients du groupe alectinib et 75,5% des patients du groupe crizotinib ([IC 95% : -1,71 – 16,50], $p = 0,0936$). Cette différence n'étant pas statistiquement significative, l'analyse hiérarchique des critères secondaires de jugement a été interrompue.

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 seront pas disponibles.

Sur le plan tolérance, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné une proportion similaire dans les deux groupes environ 12%. De même pour les EI graves (EIG), environ 29% dans chacun des deux groupes.

Les seuls EIG 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).

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'indique dans son dossier aucune étude en cours à venir pour cette spécialité dans cette indication.

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 du cancer bronchique au stade localement avancé ou métastatique 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 crizotinib ou le céritinib à partir de la 1ère ligne. Aucune donnée de comparaison directe n'est disponible entre ces deux médicaments.

Compte tenu de sa supériorité démontrée versus crizotinib, l'alectinib (ALECENSA) est l'option à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec un réarrangement ALK.

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 ALK+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la prévalence du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique,
- de sa gravité,
- des données cliniques disponibles issues d'une étude comparative ayant démontré un gain en survie sans progression sans possibilité de tirer de conclusion sur la survie globale compte tenu de la méthodologie suivie,
- de l'absence de conclusion possible sur les données de qualité de vie,
- de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique qui est considérée comme acceptable,

la Commission considère qu'ALECENSA n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALECENSA est important dans l'extension d'indication d'AMM « 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). »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité d'ALECENSA versus crizotinib, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale,
- mais sans possibilité de conclure sur la survie globale en raison de la méthodologie suivie (survie globale positionnée dans l'analyse hiérarchisée en 4^e critère secondaire après la réponse objective qui est non significative),

la commission de la Transparence considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement ALK.

010.3 Population cible

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

En France, le cancer du poumon représente 39 495 nouveaux cas par an selon les données de l'INCA 2014.

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 33 571 cas par an.

On estime à :

- 68%, la part des patients diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables, soit 22 828 patients
- 32%, la part des patients diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale. Parmi ces patients, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit 4 297 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 27 125 nouveaux patients présentent un CBNPC de stade IIIB/IV.

Le sous type des CBNPC non épidermoïdes est estimé à 65%, soit 17 631 patients.

Le taux de translocation ALK chez ces patients est de 3,5%⁵, soit environ 620 patients.

Au total, la population cible de ALECENSA dans cette extension d'indication est estimée à environ 620 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « 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). » et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100 %

⁵ INCA 2014 - Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : Faits marquants et synthèse d'activité 2013 (version électronique)