

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'alectinib (Alecensaro) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Médicament	Alectinib (Alecensaro)
Critère de remboursement demandé	Traitement du cancer du poumon non à petites cellules exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	11 juin 2018
Date de présentation de la demande	15 janvier 2018
Parution de la recommandation initiale	6 juin 2018
Parution de la recommandation finale	25 juillet 2018

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

Recommandation finale du CEEP

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

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) : 9 446,08 \$ par cycle de 28 jours.	Cout de l'alectinib 42,17 \$ par gélule de 150 mg. À la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour, le traitement par l'alectinib coûte 337,36 \$ par jour.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'alectinib dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acceptabilité du rapport cout/efficacité. <p>Si la condition susmentionnée n'est pas remplie, le CEEP ne préconise pas le remboursement du médicament. Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et il devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le Comité a fait cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'alectinib procure un bénéfice clinique net, compte tenu de l'allongement significatif sur le plan statistique et clinique de la survie sans progression (SSP), du profil de toxicité maîtrisable du médicament et de l'absence de détérioration notable de la qualité de vie (QDV) comparativement au crizotinib.</p> <p>Le Comité reconnaît que l'alectinib répond aux valeurs des patients pour ce qui est de la maîtrise des symptômes et de la maladie chez les patients atteints de métastases au système nerveux central (SNC). L'alectinib satisfait également à la nécessité de disposer d'un traitement efficace par voie orale pour retarder l'évolution de la maladie et l'administration des traitements suivants comme la chimiothérapie et l'irradiation totale du cerveau et dont les effets secondaires sont maîtrisables.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, l'alectinib n'est pas rentable comparativement au crizotinib.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité de l'alectinib par rapport au crizotinib</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du traitement par l'alectinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique, il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin d'accroître la rentabilité de l'alectinib par rapport à celle du crizotinib.</p> <p>Généralisation des résultats aux patients ayant des métastases du système nerveux central</p> <p>Un fort pourcentage de patients de l'essai clinique Global-ALEX présentaient initialement des métastases stables du SNC. L'analyse de sous-groupes de ces patients montre que l'effet du traitement observé dans la population globale de l'étude se maintient chez les patients ayant des métastases cérébrales. Le Comité estime donc que les données probantes dont on dispose sont suffisantes pour conclure à l'efficacité de l'alectinib dans cette population de patients.</p>

Besoin temporaire du traitement pour les patients qui reçoivent actuellement un traitement par chimiothérapie et qui attendent les résultats du statut mutationnel du gène *ALK*

Le CEEP convient que les patients qui ont commencé un traitement par chimiothérapie en attendant d'obtenir les résultats du dépistage des mutations du gène *ALK* devraient pouvoir recevoir l'alectinib une fois les résultats confirmés. Le Comité estime que les patients devraient être traités par le médicament le plus efficace et il juge raisonnable de passer de la chimiothérapie à l'alectinib une fois le statut mutationnel du gène *ALK* confirmé. Compte tenu des commentaires du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, on s'attend à ce que le nombre de patients passant de la chimiothérapie à l'alectinib soit faible.

Séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts

Il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC *ALK*-positif, localement avancé ou métastatique. Les patients dont la maladie évolue pendant le traitement par l'alectinib sont peu susceptibles de recevoir un autre traitement ciblé et on leur proposera sans doute une chimiothérapie suivie d'une immunothérapie ou l'inscription à un essai clinique.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Selon les estimations, on a diagnostiqué environ 28 600 nouveaux cas de cancer du poumon au Canada en 2017. De 3 % à 5 % environ des patients atteints de CPNPC présenteront une mutation génétique particulière ou un réarrangement du gène *ALK*. On estime que le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du poumon *ALK*-positif avancé est d'environ 600 à 800. On méconnaît les facteurs de risque du CPNPC *ALK*-positif, et pour cette raison, il est difficile à l'heure actuelle de prévenir l'apparition de ce type de cancer par des stratégies de réduction des risques ou de dépistage. Les patients atteints d'un CPNPC *ALK*-positif sont en général plus jeunes au moment du diagnostic, n'ont jamais fumé et ont des antécédents d'adénocarcinome. Au diagnostic, approximativement 25 % à 30 % des patients atteints d'un cancer *ALK*-positif présentent des métastases du SNC, et pour ceux qui sont encore en vie après trois ans, l'incidence cumulative de ces métastases est de 60 % à 70 %. Le traitement de référence du CPNPC *ALK*-positif avancé est le crizotinib, dont le remboursement est autorisé au Canada à titre de traitement de première intention. Toutefois, la pénétration du crizotinib dans le SNC est faible. Lorsque la maladie n'évolue qu'au niveau du SNC et que le traitement par le crizotinib permet de maîtriser sa progression ailleurs dans l'organisme, on a alors souvent recours à une radiothérapie locale pour traiter les sites où la maladie évolue et on poursuit le traitement par le crizotinib. Cette stratégie stoppe temporairement la progression de la maladie au niveau du SNC, qui finit inévitablement par se produire. Par conséquent, le CEEP estime qu'il faut continuer à chercher des traitements plus efficaces et dotés de profils de toxicité plus faciles à gérer pour les patients atteints d'un CPNPC *ALK*-positif, en particulier pour ceux qui ont des métastases au SNC.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés de phase III, les essais Global-ALEX et J-ALEX, qui ont comparé l'innocuité et l'efficacité de l'alectinib et du crizotinib chez des patients atteints d'un CPNPC *ALK*-positif, localement avancé (incurable) ou métastatique. Cependant, les discussions du Comité portent essentiellement sur l'essai Global-ALEX. Celui-ci montre la supériorité de l'alectinib pour ce qui est de l'allongement de la SSP, qui est significatif d'un point de vue statistique et clinique. D'après une mise à jour récente de l'analyse principale, le traitement par l'alectinib, comparativement au crizotinib, permet de tripler et même plus la durée de la SSP médiane. Le bénéfice observé se maintient dans la plupart des sous-groupes de patients, y compris chez ceux atteints de métastases du SNC au départ et qui représentent près de la moitié de la population de l'essai. Lors de l'analyse principale, les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas définitives, et l'accès ultérieur au traitement par l'alectinib en dehors du cadre de l'essai pourrait biaiser l'estimation du bénéfice de SG qu'on aurait observé au terme d'un long suivi.

Le CEEP a examiné les données de l'essai Global-ALEX sur la QDV. Bien que celles-ci montrent peu de différences minimales d'importance clinique entre le groupe de l'alectinib et celui du crizotinib, le traitement par l'alectinib n'est pas associé à une détérioration notable de la QDV comparativement au crizotinib. En outre, sur le plan de l'innocuité, les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont moins fréquents dans le groupe de l'alectinib. Même si la durée du traitement par l'alectinib est plus longue en moyenne que celle du traitement par le crizotinib, l'alectinib semble avoir un meilleur profil de toxicité que le crizotinib. Bien qu'on ne signale aucun cas de photosensibilité de grade 3 ou supérieur dans le cadre de l'essai, la fréquence des réactions de photosensibilité tous grades confondus est plus élevée dans le groupe de l'alectinib (5 % c. 0 %). Si l'on tient compte de l'allongement marqué de la SSP, du maintien de la QDV et du profil de toxicité favorable de l'alectinib par rapport au crizotinib ainsi que du besoin de traitements plus efficaces, en particulier chez les patients atteints de métastases cérébrales, l'alectinib procure un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, comme le conclut le CEEP.

Le CEEP a discuté de la généralisation des résultats des essais et tenu compte des considérations suivantes. Bien que les essais Global-ALEX et J-ALEX aient utilisé des doses d'alectinib différentes, le Comité estime que la dose de 600 mg, qui correspond à celle utilisée lors de l'essai Global-ALEX et autorisée par Santé Canada, devrait être employée au Canada. Le Comité note également que l'essai a recruté peu de patients ayant un indice fonctionnel de 2 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*. Il ajoute que la décision de traiter les patients ayant un moins bon indice fonctionnel devrait être prise par l'oncologue traitant.

Le CEEP a délibéré sur les observations transmises par un groupe de défense des intérêts des patients, qui indique que les patients accordent de l'importance aux nouvelles options de traitement par voie orale qui prolongent la SSP, améliorent la QDV, procurent une réponse rapide, réduisent la taille de la tumeur, atténuent ou maîtrisent les symptômes et retardent le recours à l'irradiation totale du cerveau chez les patients ayant des métastases au SNC. Les patients mentionnent également l'importance de la tolérance au traitement. Le traitement par l'alectinib, malgré sa durée plus longue, maintient la QDV des patients et offre un profil de toxicité favorable par rapport au crizotinib. En outre, il permet de retarder l'irradiation du cerveau chez les patients atteints de métastases du SNC. L'alectinib représente une option de traitement par voie orale efficace. La majorité des patients qui ont été traités par l'alectinib ont éprouvé des effets secondaires tolérables et maîtrisables, et le traitement s'est avéré efficace pour traiter les métastases cérébrales. Toutefois, certains patients ont subi de graves réactions de photosensibilité. Le CEEP conclut que dans l'ensemble, le traitement par l'alectinib répond aux valeurs des patients. Même si le groupe de défense des intérêts des patients appuie l'emploi de l'alectinib, les patients souhaitent avoir accès à plus d'information sur l'utilisation de l'alectinib et expriment leurs préoccupations quant au coût élevé du traitement et aux répercussions sur le système de santé.

Le CEEP a comparé le rapport coût/efficacité des traitements par l'alectinib et le crizotinib en se fondant sur l'évaluation économique présentée et les nouvelles estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le facteur qui a la plus forte incidence sur les coûts différentiels est le coût d'acquisition du médicament, tandis que la méthode choisie pour extrapoler la SG et l'horizon temporel influent le plus sur l'effet différentiel. L'horizon temporel de 30 ans choisi par le demandeur ne correspond pas à l'évolution clinique de la maladie dans cette population de patients à l'étude et un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte pour prédire le bénéfice thérapeutique à long terme de l'alectinib. L'essai Global-ALEX n'a pas présenté de données définitives sur la SG et les estimations de ce paramètre pourraient être biaisées par un traitement subséquent par l'alectinib que les patients pourraient recevoir. Le Comité a également pris note de l'observation du GOC selon laquelle les récents progrès réalisés dans le traitement du CPNPC ALK-positif ont amélioré le pronostic global des patients. En outre, même si la SSP médiane n'a pas été rapportée dans le cadre de l'analyse principale, une récente mise à jour de cette analyse l'évalue à 34,8 mois chez les patients traités par l'alectinib. Sur la base de ces renseignements, le CEEP juge raisonnable le raccourcissement de l'horizon temporel à 10 ans par comparaison avec l'horizon temporel sensiblement plus court utilisé dans le cadre d'examen antérieurs du PPEA pour la même indication (utilisation d'un horizon temporel de 4 ans par le GOE pour l'examen du traitement par le crizotinib dans une indication semblable). Le CEEP ajoute que lorsque l'on applique le meilleur ajustement à la courbe paramétrique servant à extrapoler les données sur la SG, le rapport coût/efficacité différentiel augmente. Le Comité conclut donc qu'au prix soumis, l'alectinib n'est vraisemblablement pas rentable et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour amener son rapport coût/efficacité à un niveau acceptable.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'alectinib. Le Comité note que les facteurs qui ont le plus d'influence sur l'analyse d'impact budgétaire sont, entre autres, le nombre de patients admissibles au traitement par l'alectinib et la proportion présumée de patients admissibles au remboursement du traitement par les régimes provinciaux d'assurance médicaments. Le Comité ajoute que le nombre de patients admissibles au traitement est probablement sous-estimé, en particulier à partir de la deuxième année, en raison de l'accroissement annuel de la population prévalente.

Le Comité a pris note des commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP), qui a demandé des précisions sur la mise en œuvre du traitement par l'alectinib. Il indique que le nombre de patients chez qui on aura instauré un traitement par chimiothérapie en attendant de connaître le statut mutationnel de leur gène *ALK* sera faible et que ces patients devraient pouvoir passer à l'alectinib une fois la confirmation des résultats obtenue. Les commentaires du GOC indiquent que l'alectinib n'est pas actif sur les mutations ROS1. Le Comité conclut donc que les patients porteurs d'une mutation ROS1 ne devraient pas être admissibles au traitement par l'alectinib. Aucun essai clinique ne fournit de données permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. D'après les commentaires fournis par le GOC, il est probable qu'après l'évolution de la maladie sous alectinib les patients reçoivent une chimiothérapie suivie (après la progression de la maladie) d'une immunothérapie ou que les cliniciens choisissent d'inscrire les patients à un essai clinique. Prenant note des commentaires fournis par le GOC et les cliniciens inscrits, le Comité reconnaît qu'il est improbable que les patients reçoivent un traitement ciblé après l'administration de l'alectinib en première intention et mentionne que la séquence d'administration des traitements dans ce contexte varie au fil du temps. De plus, le CEEP estime raisonnable de poursuivre le traitement par l'alectinib chez les patients qui présentent des oligométastases, que l'on peut traiter localement.

LES PREUVES EN BREF

Les délibérations du Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS ont porté sur :

- la revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- l'évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant;
- les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA;
- les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de cliniciens inscrits; et
- les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont également été fournis par :

- un groupe de cliniciens (Cancer Care Ontario Lung DAC);
- le GCP; et
- le fabricant, Hoffmann-La Roche.

La recommandation initiale du CEEP préconisait de rembourser le traitement par l'alectinib en première intention chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le fabricant, le GCP et les cliniciens inscrits y sont favorables.

La présidente et les membres du CEEP ont passé en revue les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale et déterminé qu'ils pouvaient l'entériner définitivement sans réexamen de la part du CEEP en raison du consensus unanime des parties prenantes relativement à la population clinique décrite dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'alectinib (Alecensaro) en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique.

Études retenues : deux essais randomisés de phase III

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais cliniques randomisés ouverts de phase III en cours, l'essai Global-ALEX (n = 303) et l'essai J-ALEX (n = 207), lesquels comparent l'efficacité et l'innocuité de l'alectinib et du crizotinib dans le traitement de première intention du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Lors de l'essai Global-ALEX, 152 patients ont été affectés au groupe de traitement par l'alectinib et 151 au groupe de traitement par le crizotinib.

Population étudiée : absence de traitement préalable, métastases du système nerveux central, traitement autorisé après la progression de la maladie

Les principaux critères d'admissibilité des deux essais comprennent les suivants : confirmation histologique ou cytologique de la présence d'un CPNPC avancé et récidivant (stade IIIB, incurable) ou métastatique (stade IV); confirmation de la présence de mutations dans le gène *ALK* par un essai validé d'immunohistochimie ou d'hybridation fluorescente in situ; indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2; présence de métastases asymptomatiques au SNC (dans le cas d'une maladie métastatique) et fonctionnement adéquat des organes. Les deux essais présentent d'importantes différences. L'essai Global-ALEX a admis des patients de différents pays (dont 18 patients canadiens), qui n'avaient jamais encore été traités. L'alectinib a été administré par voie orale à une dose de 600 mg deux fois par jour (dose autorisée dans tous les pays sauf le Japon), et la permutation des traitements (après la progression de la maladie et l'arrêt du traitement assigné) n'était pas autorisée, même si les patients pouvaient recevoir l'alectinib en dehors de l'essai clinique après la progression de la maladie si le médicament était commercialisé ou si son usage était autorisé dans leur pays de résidence. L'essai J-ALEX n'a admis que des patients japonais, y compris des patients précédemment traités. L'alectinib a été administré par voie orale à une dose de 300 mg deux fois par jour, et la permutation des traitements (après la progression de la maladie et l'arrêt du traitement assigné) était autorisée. Dans les deux essais, le crizotinib a été administré à la même dose et selon le même schéma : 250 mg deux fois par jour, par voie orale. Les patients pouvaient également recevoir le traitement par l'alectinib après la progression de la maladie, si on estimait qu'ils en tiraient toujours un bénéfice clinique.

Lors de l'essai Global-ALEX, respectivement 152 et 151 patients ont été affectés à l'alectinib et au crizotinib. Les caractéristiques initiales et démographiques des patients étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était compris entre 54 ans et 58 ans, et la majorité des patients étaient des femmes (56 %), de race caucasienne (50 %) ou asiatique (46 %), n'ayant jamais fumé (63 %) et présentant un indice fonctionnel de 0 ou de 1 (93 %) selon l'ECOG. Presque tous les patients présentaient une maladie métastatique (97 %); 40 % étaient atteints de métastases du SNC au départ; parmi lesquels environ 16 % avaient reçu un type quelconque de radiothérapie pour traiter les métastases.

Lors de l'essai J-ALEX, respectivement 103 et 104 patients ont été affectés à l'alectinib et au crizotinib. Les caractéristiques initiales des patients étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement, sauf en ce qui concerne la répartition des métastases du SNC au départ, qui était plus importante dans le groupe traité par le crizotinib (28 % c. 14 %). Comparativement à l'essai Global-ALEX, les patients admis à l'essai J-ALEX étaient légèrement plus âgés (âge médian compris entre 60 ans et 61 ans), d'origine japonaise (100 %); 36 % d'entre eux recevaient le traitement en deuxième intention tandis que 64 % (n = 133) le recevaient en première intention; enfin 21 % présentaient des métastases du SNC au départ.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement significatif de la survie sans progression, bénéfique sur le plan des métastases du système nerveux central

Le CEEP a examiné la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, qui constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai Global-ALEX. La SSP médiane évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte (IC à 95 %, 17,7 à non estimable) dans le groupe de l'alectinib et était de 11,1 mois dans le groupe du crizotinib (IC à 95 %, 9,1 à 13,1), ce qui fait état d'une réduction statistiquement significative de 53 % du taux de progression de la maladie ou de décès avec l'alectinib (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,47; IC à 95 %, 0,34 à 0,65; $p < 0,001$). Lors d'une mise à jour non planifiée de l'analyse principale réalisée à 10 mois, la SSP médiane évaluée par l'investigateur avait atteint 34,8 mois dans le groupe de l'alectinib et 10,9 mois dans celui du crizotinib; ce qui montre une réduction de 57 % du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du traitement par l'alectinib (RRI = 0,43; IC à 95 %, 0,32 à 0,58). L'ampleur du bénéfice relatif à la SSP procuré par l'alectinib dans la population en intention de traiter est uniforme dans la plupart des sous-groupes de patients définis au préalable.

Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'essai Global-ALEX sont la survie globale (SG), les résultats concernant le SNC, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité. On n'observe aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement sur le plan de la SG aussi bien à la date de l'analyse principale qu'à celle de la mise à jour non planifiée puisque la SG médiane n'a pas été atteinte. Le laps de temps écoulé jusqu'à la progression des lésions au niveau du SNC est significativement plus long dans le groupe de l'alectinib (estimations médianes non rapportées; RRI = 0,16; IC à 95 %, 0,10 à 0,28; $p < 0,001$), en présence ou en l'absence de métastases au départ.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés de phase III; toutefois, ses conclusions portent essentiellement sur les résultats de l'essai Global-ALEX. Cet essai montre que le traitement par l'alectinib entraîne un allongement significatif de la SSP sur le plan statistique et clinique. Le bénéfice observé chez les patients atteints de métastases du SNC est important d'un point de vue clinique. Les données sur la SG,

incomplètes au moment de l'analyse principale, pourraient être sujettes à un biais lié à l'accès ultérieur des patients au traitement par l'alectinib en dehors du cadre de l'essai. Le CEEP a discuté de la généralisation des résultats de l'essai et pris en compte les considérations suivantes. Bien que les essais Global-ALEX et J-ALEX utilisent des doses d'alectinib différentes, le Comité estime que la dose de 600 mg, utilisée dans l'essai clinique Global-ALEX, devrait également être employée au Canada. Le Comité ajoute que l'essai a admis peu de patients ayant un indice fonctionnel de 2 selon l'ECOG. Il concède toutefois que les modalités de traitement des patients ayant un indice fonctionnel plus faible devraient être laissées au choix de l'oncologue traitant.

Résultats rapportés par les patients : aucun déclin notable de la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été mesurée à l'aide des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) et *Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer-13*. Les principaux objectifs de l'analyse de la QDV étaient premièrement, de comparer le temps écoulé jusqu'à la détérioration des symptômes rapportés par les patients (toux, dyspnée, douleur thoracique, douleur aux bras et aux épaules, fatigue), l'état de santé général et la QDV, ainsi que les scores mesurant la fonction cognitive; et deuxièmement, de comparer l'état de santé général et la QDV, le fonctionnement des patients et les effets secondaires du traitement. Le temps écoulé jusqu'à la détérioration des symptômes est défini comme le laps de temps qui s'écoule depuis la répartition aléatoire jusqu'à la première confirmation d'une détérioration d'importance clinique des symptômes associés au cancer du poumon, de l'état de santé général et de la QDV, ainsi que de la fonction cognitive. Un changement d'importance clinique est défini comme une variation de 10 points ou plus du score initial obtenu à au moins deux évaluations consécutives, ou comme une variation de 10 points ou plus au-dessus du score initial suivie du décès du patient dans les cinq semaines suivant la dernière évaluation.

Les échelles de mesure utilisées ne révèlent aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est du temps écoulé jusqu'à la détérioration de l'état de santé général, de la QDV ou des symptômes de cancer du poumon rapportés par les patients, à l'exception de la dyspnée (échelle comportant plusieurs items). On note une dominance relative du traitement par le crizotinib par rapport à l'alectinib dans la mesure où le délai médian écoulé avant la détérioration de la dyspnée n'est pas atteint dans le premier cas, alors qu'il est de 22,8 mois dans le deuxième cas. La différence entre les groupes de traitement atteint la différence minimale d'importance clinique et s'avère favorable au traitement par l'alectinib pour ce qui est de la diarrhée, de la constipation, de la neuropathie périphérique, des nausées et des vomissements, de la perte d'appétit et de la dysphagie. Sur le plan clinique, les patients dans les deux groupes de traitement rapportent d'importantes améliorations de la toux, de la douleur thoracique ou de la douleur dans d'autres parties du corps, de la fatigue et de la dyspnée (échelle comportant un seul item). Dans le sous-groupe de patients ayant des métastases du SNC au départ, une proportion inférieure des patients traités par l'alectinib rapportent une détérioration d'importance clinique de la QDV par rapport au groupe recevant le crizotinib; cette détérioration commence à la 12^e semaine et persiste pendant la plupart des évaluations jusqu'à la 84^e semaine. Moins de patients recevant l'alectinib se plaignent d'une détérioration d'importance clinique du fonctionnement cognitif comparativement à ceux recevant le crizotinib, laquelle a commencé à la 4^e semaine (8 % c. 27 %) et se maintient jusqu'à la 84^e semaine (10 % c. 33 %). On observe une tendance semblable pour la fatigue, le fonctionnement physique et social.

Le CEEP a examiné les données de l'essai Global-ALEX sur la QDV. Bien que celles-ci montrent peu de différences minimales d'importance clinique entre le groupe de l'alectinib et celui du crizotinib, le traitement par l'alectinib n'est pas associé à une détérioration notable de la QDV comparativement au crizotinib.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable malgré la durée plus longue du traitement

Dans l'essai Global-ALEX, la fréquence des événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus est supérieure chez les patients traités par le crizotinib (50 % c. 41 % avec l'alectinib), et les anomalies de laboratoire (c.-à-d., l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et de bilirubine sanguine, ainsi que l'anémie) constituent la principale cause d'EI de grade 3 à 5 dans les deux groupes de traitement. Bien qu'aucune réaction de photosensibilité de grade 3 ou plus ne soit rapportée dans le cadre de l'essai, la fréquence des cas de photosensibilité tous grades confondus est supérieure dans le groupe de l'alectinib (5 % c. 0 %). La fréquence et les types d'événements indésirables graves sont semblables dans les deux groupes de traitement (28 % avec l'alectinib c. 29 % avec le crizotinib). Les EI entraînant une réduction de la dose de médicament (16 % c. 21 %), l'interruption du traitement (19 % c. 25 %) et l'arrêt du traitement (11 % c. 13 %) se sont produits dans des proportions semblables dans les groupes recevant l'alectinib et le crizotinib. On note cinq EI mortels (3 %) dans le groupe de l'alectinib, qui ont tous été considérés comme indépendants du traitement à l'étude. Dans le groupe du crizotinib, on dénombre sept EI mortels (5 %), dont deux décès (pneumonie et arrêt cardiaque) qui ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Dans l'essai J-ALEX, la fréquence des EI de grade 3 à 4 (52 % c. 26 %) et des événements indésirables graves (26 % c. 15 %) est supérieure dans le groupe traité par le crizotinib. Les interruptions de traitement (74 % c. 29 %) et les abandons de traitement (20 % c. 9 %) sont également plus fréquents dans ce groupe de traitement. Aucun EI mortel n'est signalé dans le cadre de l'essai.

Le CEEP considère que les EI de grade 3 ou 4 sont moins fréquents dans le groupe traité par l'alectinib. Bien que la durée de la SSP médiane observée avec le traitement par l'alectinib soit plus du triple de celle obtenue avec le crizotinib, le profil de toxicité de l'alectinib semble être meilleur que celui du crizotinib. Globalement, le CEEP constate qu'il est possible de prendre en charge les effets toxiques de l'alectinib.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin pour les patients atteints de métastases du système nerveux central

Selon les estimations, on a diagnostiqué environ 28 600 nouveaux cas de cancer du poumon au Canada en 2017. Si l'on suppose que 85 % de ces cas correspondent à un CPNPC, dont 70 % ont atteint un stade avancé ou métastatique, et de 3 % à 5 % sont ALK-positifs, on estime qu'en 2017 le nombre de cas de CPNPC ALK-positif avancé au Canada était d'environ 600 à 800. Selon les cliniciens inscrits, ce nombre serait compris entre 300 et 1 000 par an. La détection des mutations du gène *ALK* au Canada est une pratique courante. On ne connaît pas précisément les facteurs de risque du CPNPC ALK-positif, et pour cette raison, il est difficile à l'heure actuelle de prévenir ce type de cancer par des stratégies de réduction des risques ou de dépistage. Les patients atteints de CPNPC ALK-positif sont en général plus jeunes au moment du diagnostic, n'ont jamais fumé et ont des antécédents histologiques d'adénocarcinome. Le SNC semble être un siège commun de métastases et de progression de la maladie. Environ 25 % à 30 % des patients atteints de CPNPC ALK-positif présentent des métastases du SNC au moment du diagnostic, et pour ceux qui sont encore en vie après trois ans, l'incidence cumulative de ces métastases est de 60 % à 70 %. Le traitement de référence du CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib, dont le remboursement est autorisé au Canada à titre de traitement de première intention. Il faut toutefois noter que la pénétration du crizotinib dans le SNC est faible. Lorsque la maladie n'évolue qu'au niveau du SNC et que le traitement par le crizotinib permet de maîtriser sa progression ailleurs dans l'organisme, on a alors souvent recours à une radiothérapie locale pour traiter les sites où la maladie évolue et on poursuit le traitement par le crizotinib. Cette stratégie permet de stopper temporairement la progression de la maladie au niveau du SNC, qui finit inévitablement par se produire. Le CEEP estime donc qu'il faut continuer à chercher des traitements plus efficaces et dotés de profils de toxicité plus faciles à gérer, en particulier chez les patients qui développent des métastases du SNC.

Commentaires de cliniciens inscrits : supériorité de l'alectinib par rapport au crizotinib, séquence indéterminée des traitements après l'alectinib

D'après les commentaires des cliniciens, le traitement par l'alectinib entraîne un allongement significatif sur le plan statistique et clinique de la SSP médiane, du délai écoulé avant l'apparition de métastases au niveau du SNC et de la durée médiane de la réponse, ainsi qu'une amélioration également significative d'un point de vue statistique et clinique du taux de réponse globale. Les cliniciens indiquent que les résultats relatifs à la SG pourraient être sujets à des biais liés à l'accès ultérieur des patients au traitement par l'alectinib en dehors des essais cliniques. Ils mentionnent également que l'alectinib se révèle supérieur au crizotinib chez les patients déjà atteints de métastases au SNC et qu'il peut permettre de retarder l'irradiation totale du cerveau. Malgré de légères différences, les traitements par l'alectinib et le crizotinib sont bien tolérés, comme le montre l'expérience clinique.

Les cliniciens ont discuté de la séquence des traitements et notent que l'alectinib serait probablement l'option préférée en première intention, conformément à l'un des principes généraux en oncologie qui consiste à administrer en premier lieu le traitement le plus efficace. Il est néanmoins difficile de déterminer quel rôle jouerait le crizotinib s'il était administré à la suite de l'alectinib. Les cliniciens indiquent par ailleurs que la séquence d'administration des inhibiteurs de l'ALK est un domaine en pleine évolution caractérisé par l'émergence de multiples traitements et une amélioration de la caractérisation des mécanismes de résistance aux traitements qui peuvent aider à définir le traitement optimal, même si ce domaine fait toujours l'objet de recherches.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints CPNPC ALK positif : options de traitement, amélioration de la qualité de vie, allongement de la survie, réduction des effets secondaires

Le CEEP a tenu compte des observations de Cancer pulmonaire Canada (LCC) indiquant que les patients atteints de CPNPC ALK-positif tendent à être plus jeunes, sont non-fumeurs et ont un taux de survie à cinq ans relativement faible comparativement à la population générale de patients atteints de CPNPC. LCC ajoute que les patients éprouvent des symptômes qui sont comparables à ceux dont souffrent les patients atteints d'autres types de cancer du poumon. LCC mentionne que les traitements ciblés administrés par voie orale peuvent diminuer le fardeau du cancer du poumon en maintenant la QDV, en retardant ou en évitant le recours à des traitements moins tolérables, en atténuant la crainte ressentie et les effets secondaires, et en permettant le maintien d'un style de vie normal, ce qui n'est pas forcément possible avec d'autres formes de traitement. Le crizotinib est décrit comme une option de traitement par voie orale efficace, très active et convenable, qui permet aux patients de rester actifs et de maintenir

un degré de fonctionnement élevé. Les patients ressentent cependant de l'anxiété et de la frustration engendrées par l'accès aux traitements offerts.

Valeurs des patients au sujet du traitement : allongement de la survie sans progression, amélioration de la qualité de vie, réduction des effets secondaires, retard de l'irradiation totale du cerveau

Les patients accordent de l'importance aux nouvelles options de traitement par voie orale qui prolongent la SSP, améliorent la QDV, procurent une réponse rapide, réduisent la taille de la tumeur et atténuent ou maîtrisent les symptômes, tout en retardant le recours à l'irradiation totale du cerveau lorsque des métastases au SNC sont présentes. Ils soulignent également l'importance de la tolérance au traitement. Ceux qui ont déjà reçu l'alectinib l'ont trouvé très efficace, car il permet de réduire jusqu'à 75 % la taille de la tumeur, et dans certains cas, de l'éradiquer complètement. Les patients signalent également que le traitement permet dans certains cas de prolonger la survie de douze mois, de dix-huit mois, voire de deux ans. Ils constatent le soulagement des symptômes associés au cancer du poumon, et la majorité d'entre eux indique que l'alectinib présente peu d'effets secondaires, voire aucun. Lorsqu'ils sont présents, les effets secondaires le plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la photosensibilité, la constipation, le gain de poids et l'œdème. La capacité de retourner au travail ou de s'occuper de sa famille fait aussi partie des avantages du traitement par l'alectinib cités par les patients. D'après le CEEP, la majorité des patients déjà traités par l'alectinib indiquent que les effets secondaires du médicament sont tolérables et peuvent être maîtrisés, et que le traitement s'avère efficace pour traiter les métastases du SNC. Certains patients éprouvent cependant de graves réactions de photosensibilité. Pour leur part, les aidants indiquent que le traitement par l'alectinib s'avère efficace pour réduire le fardeau de la maladie chez leur proche et qu'il a donc des répercussions positives sur leur QDV personnelle.

LCC indique que le fait de disposer de plusieurs options de traitement pourra probablement améliorer les résultats obtenus par les patients, car les oncologues traitants auront la possibilité de choisir le traitement le mieux indiqué. Le CEEP note que l'alectinib sera vraisemblablement l'option privilégiée dans ce contexte, car il affiche de meilleurs résultats que le crizotinib sur le plan de l'efficacité, ce que corroborent le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA et les cliniciens. Bien que le traitement par l'alectinib donne lieu à un allongement remarquable de la SSP médiane, rien n'est certain quant aux options de traitement qui seront offertes aux patients après l'alectinib. LCC précise que, même si le taux d'effets secondaires des nouveaux traitements novateurs ciblés est faible, les répercussions d'effets secondaires rares comme la photosensibilité peuvent être importantes.

Le CEEP considère que l'alectinib maintient la QDV des patients et présente un profil de toxicité favorable comparativement au crizotinib, malgré la durée plus longue du traitement. Il ajoute que le traitement par l'alectinib permet aux patients atteints de métastases au SNC de retarder l'instauration du traitement suivant, à savoir l'irradiation totale du cerveau. Le Comité conclut dans l'ensemble que l'alectinib répond aux valeurs des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/utilité et cout/efficacité

Le GOE du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant l'emploi de l'alectinib (Alecensaro) à celui du crizotinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif, avancé ou métastatique, jamais traité encore.

Fondement du modèle économique : données d'entrée sur les aspects cliniques et sur les couts

Les couts retenus comprennent les couts liés à l'acquisition du médicament, aux soins de soutien et aux soins de fin de vie, aux traitements ultérieurs, à la prise en charge des EI, ainsi qu'au traitement et au suivi des métastases cérébrales.

Les estimations des principaux effets cliniques examinés dans le cadre des analyses sont la SG, la SSP, la durée du traitement, la survie sans progression des lésions métastatiques du SNC, les valeurs d'utilité et de désutilité, ainsi que les valeurs de désutilité associées à la progression des métastases au niveau du SNC. Le CEEP note que, bien que l'essai Global-ALEX ait fourni des données incomplètes sur la SG, qui seront probablement biaisées au suivi à long terme des patients, la modification de la méthode d'extrapolation du bénéfice thérapeutique à long terme sur le plan de la SG a eu une incidence importante sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED).

Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

L'alectinib coûte 42,17 \$ par gélule de 150 mg. À la dose recommandée de 600 mg administrée deux fois par jour, l'alectinib coûte 337,36 \$ par jour et 9 446,08 \$ par cycle de 28 jours.

Le crizotinib coûte 130 \$ par comprimé de 250 mg. À la dose recommandée de 250 mg administrée deux fois par jour, le crizotinib coûte 260 \$ par jour et 7 280 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : variabilité en fonction de l'horizon temporel et de l'extrapolation à long terme de la survie globale

Le CEEP a délibéré sur la rentabilité relative de l'alectinib et du crizotinib en se fondant sur l'évaluation économique présentée et les nouvelles estimations du GOE du PPEA. Le facteur qui a le plus d'incidence sur les couts différentiels est le cout d'acquisition du médicament, tandis que la méthode d'extrapolation de la SG et l'horizon temporel influent le plus sur l'effet différentiel. L'horizon temporel de 30 ans choisi par le demandeur ne reflète pas l'évolution clinique de la maladie dans la population de patients à l'étude. Le Comité a donc pris en compte un certain nombre de facteurs lors de la détermination du bénéfice thérapeutique à long terme de l'alectinib. Les estimations de la SG établies dans le cadre de l'essai Global-ALEX ne sont pas définitives et elles seront sans doute biaisées en raison du fait que les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements après l'alectinib. Par ailleurs, le GOC indique que les récentes avancées dans le traitement du CPNPC ALK-positif ont amélioré le pronostic global de la maladie. En outre, bien que l'analyse principale ne mentionne pas la SSP médiane, celle-ci atteindrait 34,8 mois chez les patients traités par l'alectinib d'après une mise à jour récente. Sur la base de ces renseignements, le CEEP estime que le raccourcissement de l'horizon temporel à 10 ans est raisonnable par comparaison avec l'horizon temporel sensiblement plus court utilisé dans les revues antérieures du PPEA de l'ACMTS pour la même indication (le GOE a utilisé un horizon temporel de 4 ans pour l'examen du crizotinib dans une indication semblable).

Le CEEP note également que la courbe utilisée pour extrapoler la SG à long terme n'est pas optimale pour les données disponibles et que lorsque l'on choisit le modèle paramétrique le mieux adapté, le RCED augmente sensiblement. Dans le scénario de référence, les estimations des valeurs d'utilité sont les mêmes entre les groupes de traitement. Étant donné que les patients dont la maladie évolue sous alectinib recevront probablement un traitement par chimiothérapie alors que l'on peut encore proposer des traitements ciblés à ceux dont la maladie évolue sous crizotinib, le GOE a abaissé la valeur estimée de l'utilité associée à l'état de santé postérieur à la progression de la maladie dans le groupe de traitement par l'alectinib. Bien que ce changement ait une moindre incidence sur le RCED, lorsque l'on combine toutes les données d'entrée, le RCED est plus de deux fois plus élevé que dans le scénario de référence. Le CEEP conclut donc qu'au prix soumis, le traitement par l'alectinib n'est probablement pas rentable et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : séquence des traitements inconnue, sous-estimation de l'analyse d'impact budgétaire

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'alectinib. Les facteurs qui influencent l'analyse d'impact budgétaire incluent le nombre de patients admissibles au traitement par l'alectinib et la proportion présumée de patients admissibles au remboursement du traitement par les régimes provinciaux d'assurance médicaments. Compte tenu de la durée rapportée de la SSP médiane, les patients poursuivent le traitement pendant presque trois ans, ce qui conduit probablement à une sous-estimation du nombre de patients admissibles au traitement, en particulier à partir de la deuxième année, en raison de l'accroissement annuel de la population prévalente. Le Comité ajoute que l'analyse d'impact budgétaire propre à l'Ontario est probablement sous-estimée.

Le Comité a pris note des commentaires du GCP qui a demandé des précisions sur la mise en œuvre du traitement par l'alectinib. Il estime que les patients qui ont commencé un traitement par chimiothérapie en attendant d'obtenir les résultats du statut mutationnel du gène *ALK* devraient pouvoir passer à l'alectinib dès que le statut mutationnel est confirmé. D'après la rétroaction du CGP, ces cas devraient être minoritaires. Le CEEP fait également part des commentaires du CGP indiquant que l'alectinib n'est pas actif en présence de mutations ROS1 et convient que les patients qui sont porteurs de telles mutations ne devraient pas être admissibles au traitement. Il ajoute qu'il serait raisonnable que les patients qui présentent des oligométastases poursuivent le traitement par l'alectinib, car il est possible de les traiter localement. Le Comité note qu'un pourcentage important de patients dans l'essai Global-ALEX présentaient dès le départ des métastases stables au niveau du SNC. L'analyse de sous-groupes de ces patients montre que l'effet du traitement observé dans la population globale de l'étude se maintient chez les patients ayant des métastases cérébrales. Le CEEP estime donc que les données probantes dont on dispose sont suffisantes pour conclure à l'efficacité de l'alectinib dans cette population de patients.

Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Les commentaires du GOC mentionnent la probabilité que les

patients reçoivent de la chimiothérapie, puis de l'immunothérapie après l'alectinib, ou que les cliniciens les inscrivent à un essai clinique lorsque la maladie évolue sous alectinib. En se fondant sur les commentaires du GOC et des cliniciens inscrits, le CEEP conclut qu'il est peu probable que les patients reçoivent un traitement ciblé après l'administration de l'alectinib en première intention, car la séquence d'administration des différents traitements dans ce contexte fait partie des domaines qui évoluent constamment.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Petite molécule administrée par voie orale, compétitive de l'adénosine triphosphate, qui inhibe la tyrosine kinase du lymphome anaplasique (ALK). • Gélule de 150 mg. • Posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour (voie orale).
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon non à petites cellules, ALK-positif, localement avancé ou métastatique
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Trois à cinq pour cent de tous les cas de cancer du poumon non à petites cellules sont ALK-positifs. • Les métastases du système nerveux central sont assez courantes dans les cancers du poumon ALK-positifs; elles sont présentes au moment du diagnostic chez une proportion de patients pouvant atteindre 30 %, et elles apparaissent chez plus de 60 % à 70 % des patients traités à des stades plus tardifs. • L'apparition de métastases cérébrales s'accompagne d'une détérioration de la qualité de vie et d'un raccourcissement de la survie.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib.
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Faible pénétration du SNC. • Progression certaine.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin généraliste
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient suppléant
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Christopher Longo, économiste
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	Carole McMahan, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
Leela John, pharmacienne	

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

- Les D^{rs} Anil Abraham Joy, Kelvin Chan et Avram Denburg, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Comme la recommandation initiale du CEEP a respecté les critères permettant de l'entériner en tant que recommandation finale, une réunion de reconsidération par le CEEP n'a pas été nécessaire et les discussions et le vote portant sur la recommandation finale n'ont pas eu lieu.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux *lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA*; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen de l'alectinib (Alecensaro) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux *lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun d'eux n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

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

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Questions du GCP sur la mise en œuvre	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si les patients qui ont commencé une chimiothérapie en attendant les résultats du dépistage peuvent recevoir l'alectinib avant la progression de la maladie, ou après sa progression durant la chimiothérapie, si la décision de terminer les traitements de chimiothérapie a été prise. 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients qui ont commencé une chimiothérapie en attendant les résultats du statut mutationnel du gène <i>ALK</i> devraient pouvoir passer au traitement par l'alectinib dès la confirmation des résultats du dépistage. Selon le GOC, ces cas sont rares.
<ul style="list-style-type: none"> Les traitements administrés en présence de mutations du gène <i>ROS1</i> ou du gène <i>ALK</i> sont similaires. Le GCP souhaite donc obtenir des renseignements sur l'emploi de l'alectinib dans ce sous-groupe de patients, même si cette question peut déborder du cadre de la présente revue. 	<ul style="list-style-type: none"> D'après les observations du GOC, l'alectinib n'est pas actif sur les mutations du gène <i>ROS1</i>. Les patients qui présentent ce type de mutations ne devraient donc pas être admissibles au traitement par l'alectinib.
<ul style="list-style-type: none"> Notant que l'essai clinique mené au Japon (J-ALEX) utilise une dose de 300 mg deux fois par jour, soit deux fois moins que la dose autorisée par Santé Canada dans le cadre d'un traitement de deuxième intention, le GCP souhaite obtenir des renseignements sur l'utilisation d'une dose plus faible dans la population canadienne. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP et le GOC rappellent l'origine ethnique particulière des patients recrutés à l'essai J-ALEX, dont les caractéristiques génétiques, culturelles et ethniques sont différentes, ce qui rend hasardeuse la généralisation des résultats à la population canadienne. La dose standard employée dans la pratique canadienne devrait donc être de 600 mg deux fois par jour, par voie orale.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP demande au GOC et au CEEP si la poursuite du traitement par l'alectinib chez les patients qui subissent une progression oligométastatique est acceptable, en particulier chez les patients qui ont des métastases au SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> Il est raisonnable de poursuivre le traitement par l'alectinib chez les patients qui présentent des oligométastases, car on peut les traiter localement.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite connaître la séquence d'administration des traitements offerts (crizotinib, céritinib, chimiothérapie à base de sels de platine, pemetrexed, docétaxel et nivolumab [ou pembrolizumab si expression de PD-L1]) et savoir si l'essai clinique Global-ALEX fournit des renseignements sur les traitements utilisés après la progression de la maladie, vu que l'utilisation de traitements en aval influe sur l'évaluation économique de l'alectinib et sur les critères de financement des autres traitements. Le GCP souhaite obtenir des données sur les bienfaits cliniques associés à l'emploi du crizotinib après l'alectinib, en raison des pressions exercées sur le financement de cette combinaison de traitements. L'emploi du céritinib après le crizotinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif a fait l'objet d'un examen récent par le CEEP. Le GCP souhaite obtenir des renseignements concernant notamment le rapport cout/efficacité d'un traitement comportant l'administration successive d'alectinib et de céritinib. Il aimerait également savoir si l'administration d'alectinib puis de céritinib est plus efficace, ou équivalente, à l'administration de crizotinib puis de céritinib. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. D'après le GOC, il est probable que les cliniciens administrent une chimiothérapie puis une immunothérapie après le traitement par l'alectinib. Ils peuvent également choisir d'inscrire leurs patients à un essai clinique lorsque la maladie évolue sous alectinib. Les observations du GOC et des cliniciens inscrits indiquent qu'il est peu probable que les patients reçoivent un traitement ciblé après l'alectinib en première intention. De plus, la séquence d'administration des traitements dans ce contexte est un domaine en pleine évolution.

ALK = kinase du lymphome anaplasique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; SNC = système nerveux central.