



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

brigatinib

ALUNBRIG 30 mg, 90 mg, et 180 mg, comprimé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ ».

► Quel progrès ?

ALUNBRIG (brigatinib) apporte un progrès thérapeutique par rapport au crizotinib dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK (ALK positif).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cas des CBNPC ayant une mutation ALK, la prise en charge a été profondément modifiée par l'arrivée de la thérapie ciblée anti ALK dont le premier représentant a été le crizotinib qui a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie systémique. D'autres ITK anti ALK ont été développés par la suite (cérétinib et alectinib). Compte tenu de sa supériorité démontrée versus crizotinib en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale, l'alectinib (ALECENSA) est l'option à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec ALK+.

Place du médicament :

ALUNBRIG (brigatinib) en monothérapie est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK (ALK positif). Sa supériorité par rapport au crizotinib a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'alectinib reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, l'alectinib a démontré un effet sur les métastases cérébrales.

Par ailleurs, les conditions d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ), et en option après considération du rapport bénéfice/tolérance dans les autres cas.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« ALUNBRIG est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+. »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans une étude de phase III ouverte d'une supériorité par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : médiane non atteinte dans le groupe brigatinib versus 9,8 mois dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74])), - l'absence de conclusion possible sur un gain en survie globale compte tenu de l'arrêt de la séquence d'analyse du second critère hiérarchisé, - l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, - le profil de tolérance du brigatinib acceptable mais avec un risque important identifié selon le PGR d'une toxicité pulmonaire notamment de pneumonies inflammatoires, <p>la Commission considère qu'ALUNBRIG (brigatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.</p>
ISP	Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALUNBRIG.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ALUNBRIG (brigatinib) en monothérapie est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK (ALK positif). Sa supériorité par rapport au crizotinib a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'alectinib reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, l'alectinib a démontré un effet sur les métastases cérébrales.</p> <p>Par ailleurs, les conditions d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ), et en option après considération du rapport bénéfice/tolérance dans les autres cas.</p>
Population cible	Environ 720 patients par an.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>En raison de préoccupations sur la toxicité pulmonaire de ce médicament, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS-EU (Catégorie 3) dont l'objectif est d'évaluer la toxicité pulmonaire (incluant les événements pulmonaires de survenue précoce et les pneumonies inflammatoires tardives). Le calendrier prévu pour le rapport final de cette étude est pour le 31 décembre 2024.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'ALUNBRIG (brigatinib) 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.

Le brigatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ dans le CBNPC.

La CT avait évalué ALUNBRIG en traitement de seconde ligne, après échec du crizotinib, et lui avait attribué un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 23 octobre 2019).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ALUNBRIG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.

ALUNBRIG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par ALUNBRIG doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Le statut du CBNPC ALK-positif doit être connu avant l'initiation du traitement par ALUNBRIG. Un test validé ALK est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC ALK-positif (voir rubrique 5.1 du RCP). L'évaluation du CBNPC ALK-positif doit être réalisée dans un laboratoire disposant de la technologie spécifique nécessaire.

Posologie

La dose initiale recommandée d'ALUNBRIG est de 90 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis de 180 mg une fois par jour.

En cas d'interruption du traitement par ALUNBRIG pendant 14 jours ou plus pour des raisons autres que la survenue d'effets indésirables, le traitement devra être réduit à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours avant d'augmenter la dose jusqu'à celle précédemment tolérée.

En cas d'oubli d'une prise ou de vomissements survenant après la prise d'une dose, aucune autre dose ne doit être administrée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé. »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon constitue en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} 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 ont 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, le céritinib et l'alectinib. Par conséquent, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Il persiste cependant, un besoin à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés permettant d'améliorer la survie globale des patients et leur qualité de vie.

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 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 (cérétinib) <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
ALECENSA (alectinib) <i>Roche</i>	Oui	ALECENSA est indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).	30/05/2018 (EI)		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.	Oui

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les spécialités citées dans ce tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ALUNBRIG (brigatinib).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire précise que les demandes de prise en charge n'ont pas encore été faites dans les autres pays européens (à l'exception de la suède).

Aux Etats Unis, l'AMM en 1^{ère} ligne de traitement a été octroyée par la FDA le 22 mai 2020.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ALUNBRIG (brigatinib) dans cette nouvelle indication en première ligne de traitement du cancer bronchique ALK+ repose sur les résultats de l'étude pivot ALTA-1L comparative analysée ci-après.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude ALTA-1L

Référence	Etude ALTA-1L Camidge et al. 2018 ⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02737501
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de brigatinib par rapport à crizotinib en termes de survie sans progression (SSP), évaluée par un Comité de revue indépendant en aveugle du traitement reçu, chez des patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique ALK+ naïfs de traitement par un inhibiteur ALK.
Type de l'étude	Etude de phase III ouverte, de supériorité, multicentrique, randomisée, avec évaluation en aveugle du critère principal par un comité de revue indépendant, comparant brigatinib versus crizotinib. Etude stratifiée sur les paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none">• métastases cérébrales à l'inclusion (oui vs non).• traitement antérieur par chimiothérapie pour la maladie localement avancée ou métastatique, étant définie comme la réalisation complète ≥ 1 cycle de chimiothérapie (oui vs non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 05 Mai 2016 Etude conduite dans 92 centres dans 18 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 11 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Homme ou femme âgé d'au moins 18 ans.• Diagnostic histologique ou cytologique confirmé de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade III b (localement avancé ou récurrent et

⁴ Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang J.C.-H., Han J.-Y. et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2027-39.

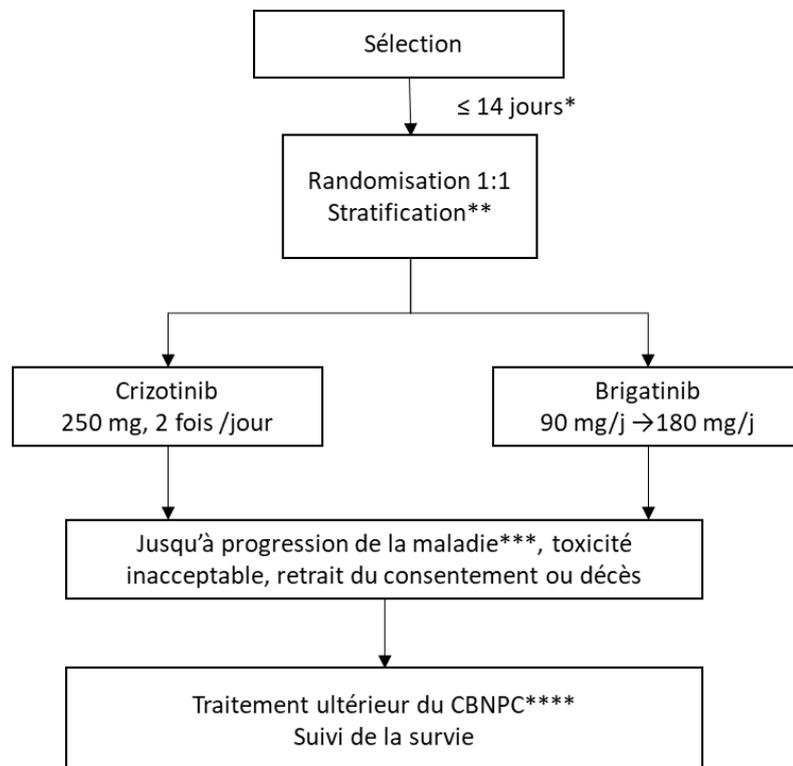
	<p>n'étant pas candidat à un traitement définitif par une thérapie multimodale) ou stade IV (métastatique) avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK +) documenté par l'un des moyens suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ résultat positif au test FISH (fluorescence in situ hybridization) Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular) ou au test Ventana ALK (D5F3) CDx (diagnostic compagnon (réalisé conformément au mode d'emploi du produit)), ○ résultat positif obtenu avec un autre test diagnostique et mise à disposition d'un échantillon tissulaire adéquat pour permettre la confirmation par le laboratoire central par le biais d'un test approuvé par la FDA (la confirmation par le laboratoire central n'était pas requise avant la randomisation). <ul style="list-style-type: none"> • Quantité suffisante de tissu tumoral pour une analyse centralisée • Présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST v.1.1. • Patient ayant récupéré d'une toxicité liée à un traitement anticancéreux antérieur selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE, v4.0) du National Cancer Institute (NCI), catégorie ≤1. Les alopecies ou les neuropathies périphériques reliées au traitement de grade >1 étaient autorisées si elles étaient irréversibles. • Fonction adéquate des organes et de la fonction hématologique déterminée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ alanine aminotransferase (ALAT) / aspartate aminotransferase (ASAT) ≤2,5× limite supérieure de la normale (LSN ; ≤5×LSN était acceptable si des métastases hépatiques étaient présentes). ○ bilirubine sérique totale ≤1,5× LSN (<3,0× LSN pour les patients atteints de maladie de Gilbert) ; ○ créatinine sérique ≤1,5× LSN ; ○ lipase/amylase sériques ≤1,5× LSN ; ○ nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥1500/μL ; ○ taux de plaquettes ≥75000/μL ; ○ hémoglobine ≥10 g/dL. • Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2. • Patient ayant un intervalle QT normal, évalué par électrocardiogramme (ECG ; intervalle QT corrigé (Fridericia) (QTcF) de ≤450 ms chez les hommes ou ≤470 ms chez les femmes). • Pour les femmes en âge de procréer : test de grossesse négatif et documenté avant inclusion. • Patient ayant accepté d'utiliser une contraception hautement efficace avec son/sa partenaire, tout au long de la participation à l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patient ayant reçu un traitement en investigation du CBNPC. • Patient ayant reçu un ITK, y compris un ITK anti-ALK. • Patient ayant reçu plus d'un traitement systémique pour leur cancer localement avancé ou métastatique <ul style="list-style-type: none"> ○ Un traitement systémique était pris en compte si ce traitement était administré pendant au moins un cycle. ○ Un nouveau traitement utilisé comme traitement de maintenance était considéré comme un nouveau régime. ○ Un traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant était considéré comme un traitement antérieur s'il avait été terminé moins de 12 mois avant la randomisation. • Patient ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie dans les 14 jours avant le début de l'étude, excepté une radiochirurgie stéréotaxique (RCS). • Patient ayant reçu des anticorps monoclonaux ou ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 30 jours précédant la première dose de brigatinib (jour 1, cycle 1). • Diagnostic d'une autre tumeur primaire au cours des trois dernières années (sauf cancer de la peau non mélanome, cancer du col de l'utérus in situ ou cancer de la prostate, si traités de façon adéquate et sans rechute depuis les 3 dernières années). • Patient ayant des métastases cérébrales (parenchymateuses ou leptoméningées) symptomatiques neurologiquement instables ou nécessitant

une augmentation de la dose de corticostéroïdes dans les 7 jours avant la randomisation.

- Patient ayant une compression de la moelle épinière.
- Patient ayant une maladie cardiovasculaire importante, non contrôlée ou active, incluant spécifiquement :
 - infarctus du myocarde (IM) dans les 6 mois précédant la première dose;
 - angor instable dans les 6 mois précédant la première dose ;
 - insuffisance cardiaque congestive (ICC) dans les 6 mois précédant la première dose ;
 - antécédent d'arythmie auriculaire cliniquement significative (telle que déterminée par le médecin) ;
 - tout antécédent d'arythmie ventriculaire ;
 - accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la première administration.
- Patient ayant une hypertension artérielle non contrôlée. Patients recevant un traitement antihypertenseur à l'inclusion
- Patient ayant des antécédents ou présence d'une maladie pulmonaire interstitielle ou d'une pneumopathie médicamenteuse ou d'une pneumopathie radique.
- Patient ayant une infection en cours ou active (incluant, mais non limitée à une infection requérant des antibiotiques par voie IV).
- Patient ayant un antécédent connu de virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Patient ayant un saignement gastro-intestinal (GI) actif ou antécédents, dans les 3 mois précédant la première dose de brigatinib.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au brigatinib ou à ses excipients.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au crizotinib ou à ses excipients.
- Patient ayant un syndrome de malabsorption ou une autre maladie gastro-intestinale qui pourrait affecter l'absorption orale du médicament à l'étude.
- Patient ayant une affection ou une maladie concomitante qui, selon l'avis de l'investigateur, compromettrait la sécurité du patient ou entraverait l'évaluation du médicament à l'étude.
- Patiente enceinte ou allaitante

Schéma de l'étude

Figure 1 : Schéma de l'étude – Etude ALTA 1L



** Stratification selon

- la chimiothérapie antérieure pour la maladie à un stade localement avancé ou métastatique (oui vs non)

	<ul style="list-style-type: none"> • la présence de métastases intracrâniennes à l'inclusion (oui vs non) <p>*** La poursuite du brigatinib au-delà de la progression était autorisée, à la discrétion de l'investigateur, tant que le bénéfice clinique était maintenu.</p> <p>**** Le cross-over du bras B (crizotinib) au brigatinib a également été autorisé, à la discrétion de l'investigateur avec l'approbation du moniteur médical du promoteur, pour les patients ayant une progression objective selon l'évaluation du BIRC. Après un wash out de 10 jours, les patients du cross over ont reçu brigatinib 90 mg/jour pendant 7 jours, puis 180 mg/jour.</p> <p>Recueil des données : Un cycle de traitement comprenait 28 jours de traitement.</p> <p>L'évaluation de la maladie a été réalisée par le biais d'un CT scan ou d'une IRM toutes les huit semaines à partir du début du traitement jusqu'au cycle 14, et ensuite tous les trois cycles jusqu'à la fin du traitement. Il était recommandé de réaliser ces examens plus fréquemment, à toute période de l'étude, en cas de signes cliniques.</p> <p>Une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients au screening puis, toutes les huit semaines, jusqu'au cycle 14, puis tous les trois cycles par la suite jusqu'à la visite de fin de traitement.</p> <p>Des évaluations de suivi (pour la survie et le traitement du cancer) ont été effectuées toutes les douze semaines après la visite de fin de traitement (EOT).</p>	
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1, pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe A : brigatinib 90 mg par jour pendant 7 jours, puis 180 mg par jour (90→180 mg/jour) par voie orale • Groupe B : crizotinib 250 mg 2 fois/jour par voie orale correspondant à la posologie de son RCP pour cette indication de 1^{ère} ligne. <p>Les patients devaient recevoir le brigatinib ou le crizotinib jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité intolérable ou l'arrêt pour une autre raison.</p> <p>Les patients du groupe A (traités par brigatinib) qui avaient une progression de la maladie selon l'évaluation du CRI, pouvaient, dans certaines circonstances, à la discrétion de l'investigateur, continuer à recevoir le brigatinib s'ils continuaient à en tirer un bénéfice clinique.</p> <p>En revanche, les patients du groupe B (traités par crizotinib) qui avaient une progression de la maladie n'étaient pas autorisés à continuer à recevoir le traitement par crizotinib.</p> <p>Cross over : A la discrétion de l'investigateur et avec l'accord du représentant du Sponsor, les patients du groupe B (traités par crizotinib) qui présentaient une progression pouvaient bénéficier d'un cross-over vers le brigatinib.</p>	
Critères de jugement	Critère de jugement principal	<p><u>Le critère de jugement principal de l'étude était :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>La survie sans progression (SSP), évaluée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI)</u> et définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression (selon les critères RECIST v1.1) de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause. <p>L'analyse a été réalisée en ITT.</p>
	Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective confirmée évalué par le CRI selon les critères RECIST v1.1. • Taux de réponse objective intracrânienne confirmée, évalué par le CRI. • Survie sans progression (SSP-i) intracrânienne évaluée par le CRI, définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression intracrânienne, de décès ou de radiothérapie pour le traitement d'une métastase cérébrale chez les patients ayant des métastases cérébrales à l'inclusion. • Survie globale (SG) évaluée en aveugle par le CRI, définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. <p><u>Critères secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai jusqu'à la réponse, selon l'évaluation du CRI. • Durée de la réponse, selon l'évaluation du CRI. • Taux de contrôle de la maladie, selon l'évaluation du CRI.

	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité d'emploi et la tolérance. • Variations par rapport à l'inclusion du score global de qualité de vie (QOL) évaluée par le questionnaire de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 (v3.0), et le délai avant la détérioration de la dyspnée évaluée par le QLQ-LC13 (v3.0) de l'EORTC.
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon, 270 patients répartis dans les deux bras de traitement, a été calculée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une médiane de SSP du crizotinib estimée comme étant de 10 mois⁵Erreur ! Signet non défini. - un nombre de 198 événements (progression de la maladie ou décès) a été déterminé pour garantir une puissance de 90% au test du Log-rank de mise en évidence d'une amélioration cliniquement pertinente égale à 6 mois de la médiane de SSP avec brigatinib par rapport à celle de crizotinib (i.e. correspondant à un HR = 0,625). <p>Le nombre d'événements maximal a été déterminé afin de préserver une erreur de type 1 au seuil bilatéral de 0,05 pour la totalité des analyses (2 analyses intermédiaires planifiées à 50% et 75% du nombre total d'événements attendus et l'analyse finale).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> L'ensemble des analyses statistiques ont été détaillées dans le plan d'analyse statistique.</p> <p>Pour le critère principal (SSP, i.e. délai de survenue de la progression de la maladie ou du décès), deux analyses intermédiaires et une analyse finale du critère principal ont été prévues après l'observation d'environ 50% (n=99), 75% (n=149) et 100% (n=198) du nombre total d'événements attendus (progression de la maladie ou décès). Une fonction de dépense du risque α de O'Brien-Fleming Lan-DeMets a été implémentée pour que le risque α global bilatéral soit maintenu à 0,05.</p> <p>Le critère principal a été testé avec le test du log-rank stratifié (selon la présence de métastases cérébrales à l'inclusion (oui vs non) et la présence d'un traitement antérieur par chimiothérapie pour la maladie localement avancée ou métastatique (oui vs non)). Les médianes de PFS ont été estimées à partir des courbes de Kaplan-Meier. Les Hazard ratios ont été estimés avec leurs IC95% dans un modèle de COX supposant les hazards proportionnels au cours du temps et ajustant les deux facteurs de stratification.</p> <p>Les critères secondaires clés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective confirmée • Taux de réponse objective intracrânienne confirmée • Survie sans progression intracrânienne (SSP-i) • Survie globale (SG) <p>Ces critères ont été évalués selon une procédure hiérarchisée dans l'ordre énoncé.</p> <p>Selon cette procédure, la significativité statistique pour un critère donné dans la hiérarchie ne pouvait être établie que si le p bilatéral pour ce critère ainsi que tous les critères le précédent dans l'analyse hiérarchisée était <0,05.</p> <p>Les 3 premiers critères secondaires étaient prévus d'être testés dès qu'une analyse intermédiaire ou l'analyse finale de la SSP serait significative. L'analyse principale de la SG était prévue lorsque 198 événements de SSP seraient observés ou au gel de base final si l'étude était terminée avant l'observation de 198 événements de SSP. L'évaluation principale de la SG était prévue approximativement 3 ans après l'inclusion du dernier patient, avec environ 150 événements de SG observés. Des analyses de sensibilité de la SG ont été également réalisées et sont détaillées dans le plan d'analyse statistique.</p>

⁵ Solomon B. J. et al for the PROFILE 1014 Investigators. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(23):2167-77

Le taux de réponse objective confirmée et le taux de réponse objective intracrânienne confirmée ont été comparés entre les deux groupes de traitement par le test CMH stratifié selon les facteurs de stratification. Les intervalles de confiance binomiaux exacts à 95% ont été calculés. Les délais de survenue de la progression intracrânienne et la survie globale ont été analysés selon les mêmes méthodes utilisées pour l'analyse de la SSP.

Population d'analyse

Population en intention de traiter

La population en intention de traiter a inclus tous les patients randomisés. L'analyse principale de la SSP est basée sur cette population.

Population traitée

La population traitée a inclus tous les patients ayant reçu au moins une fois le traitement de l'étude. La tolérance a été analysée sur la population traitée.

Population per protocole

La population per protocole a inclus des patients remplissant des critères assurant une cohérence avec la population définie comme éligible, une exposition appropriée au traitement attribué par la randomisation, et des évaluations sur une période suffisante pour déterminer la présence ou l'absence de progression de la maladie.

La population per protocole a été utilisée pour des analyses de sensibilité.

Populations spécifiques selon le statut de la maladie intracrânienne à l'inclusion.

- **Population ayant une maladie intracrânienne** : tous les patients de la population ITT ayant des métastases cérébrales à l'inclusion selon l'évaluation du CRI indépendamment du fait que ces métastases répondent aux critères définissant des lésions cibles ou non (c'est-à-dire : lésions mesurables).
- **Population ayant une maladie intracrânienne mesurable** : tous les patients de la « population ayant une maladie intracrânienne » ayant au moins une lésion cible à l'inclusion (lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1).
- **Population ayant une maladie intracrânienne active** : tous les patients de la « population ayant une maladie intracrânienne » ayant au moins une lésion cérébrale active ; une lésion active ayant été définie dans cette étude comme une lésion remplissant l'un des critères suivants :
 - Lésion n'ayant pas été irradiée,
 - Lésion ayant été irradiée mais ayant progressé après cette irradiation selon le jugement de l'investigateur.
- **Population ayant une maladie intracrânienne active mesurable** : tous les patients appartenant à la fois à la « population ayant une maladie intracrânienne active » et la « population ayant une maladie intracrânienne mesurable ».

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 au Protocole (daté du 21 septembre 2016)

Principales modifications :

- Ajout de l'échelle de qualité de vie QLQ-LC13 de l'EORTC
- Précisions sur les signes rapportés dans les échelles de qualité de vie et les circonstances où ils seront considérés comme des EI.
- La durée requise pour l'utilisation de contraceptifs après la fin du traitement par le crizotinib afin qu'elle soit conforme au RCP
- Ajout de la définition de la contraception à utiliser pendant et après l'étude a été ajoutée.
- Modification du libellé des interactions médicamenteuses possibles avec le crizotinib (et la possibilité d'une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux)
- Modification des recommandations aux investigateurs sur la surveillance des troubles visuels pour être conformes au RCP du crizotinib et des examens à

	<p>réaliser (photographies de la rétine, des champs visuels, une tomographie par cohérence optique).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de recommandations sur la prise en charge des troubles visuels pendant le traitement par le brigatinib. • Clarification du calendrier des évaluations <ul style="list-style-type: none"> ○ poursuite des CT scans ou des IRM jusqu'à la fin du traitement, ○ tests de grossesse supplémentaires selon les recommandations locales le recommandent ou l'exigent. • Modifications : <ul style="list-style-type: none"> ○ critère d'inclusion 1 : les patients ayant un CBNPC de stade IIIB : ajout de « localement avancé ou récurrent » ○ critère d'inclusion 5 : les alopecies de grade > 1 ou neuropathies périphériques liées à un traitement anticancéreux antérieur autorisées si elles sont jugées irréversibles. • Clarification que les tests de laboratoire qui doivent être répétés au jour 1 doivent être faits avant le début du traitement. • Clarifications et changements administratifs <p>Amendement 2.0 au protocole (datée du 17 mai 2018) Principales modifications :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrait des méthodes de contraception hormonales des méthodes autorisées en raison des risques d'interaction (perte d'efficacité de ces méthodes) avec brigatinib, • Ajout d'un langage supplémentaire concernant les écarts par rapport au protocole selon le modèle mis à jour du promoteur.
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Résultats :

Un total de 275 patients a été randomisé et inclus dans la population en intention de traiter (ITT) : 137 dans le groupe brigatinib et 138 dans le groupe crizotinib.

L'âge médian des patients était de 59 ans. Les proportions de patients par tranche d'âge <65 et ≥65 ans étaient similaires entre les 2 groupes (~70%/30%).

La majorité des patients étaient des femmes (54,5%). A l'inclusion, les pourcentages de patients ayant des métastases cérébrales étaient similaires dans les 2 groupes de traitement : 29,2% dans le groupe brigatinib et 29,7% dans le groupe crizotinib et respectivement 26,3% et 26,8% des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion (population ITT) – Etude ALTA 1L

	Brigatinib 90→180 mg/jour (n = 137)	Crizotinib 250 mg*2/jour (n = 138)
Age (années)		
Moyenne (ET)	57,9 (13,47)	58,6 (11,42)
Médiane	58,0	60,0
Min ;Max	27 ; 86	29 ; 89
Age par catégorie (années)		
18-64	93 (67,9)	95 (68,8)
≥ 65	44 (32,1)	43 (31,2)
Sexe, n (%)		
Homme	68 (49,6)	57 (41,3)
Femme	69 (50,4)	81 (58,7)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatique	59 (43,1)	49 (35,5)
Afro-américain	0	2 (1,4)
Caucasien	76 (55,5)	86 (62,3)
Inconnu	2 (1,5)	1 (0,7)
Statut tabagique, n (%)		
Non-fumeur	84 (61,3)	75 (54,3)
Actuel	4 (2,9)	7 (5,1)
Ancien fumeur	49 (35,8)	56 (40,6)
Statut ECOG		
0	58 (42,3)	60 (43,5)
1	73 (53,3)	72 (52,2)
2	6 (4,4)	6 (4,3)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)		
IIIB	8 (5,8)	12 (8,7)
IV	129 (94,2)	126 (91,3)
Temps depuis le diagnostic initial (mois)		
N	110	110
Moyenne (Std)	10,23 (23,211)	12,51 (27,948)
Médiane	1,68	1,48
Min, Max	0,1 ; 145,3	0,3 ; 189,8
Classification histopathologique du CBNPC, n (%)		
Adénocarcinome	126 (92,0)	137 (99,3)
Carcinome adénoquameux	3 (2,2)	1 (0,7)
Carcinome à grandes cellules	2 (1,5)	0
Carcinome épidermoïde	4 (2,9)	0
Autres	2 (1,5)	0
Chimiothérapie antérieure pour cancer localement avancé ou métastatique, n (%)	36 (26,3)	37 (26,8)
Métastases cérébrales à l'inclusion, n (%)	40 (29,2)	41 (29,7)
Métastases systémiques à l'inclusion, n (%)		
Métastases hépatiques	31 (22,6)	24 (17,4)
Métastases osseuses	35 (25,5)	50 (36,2)

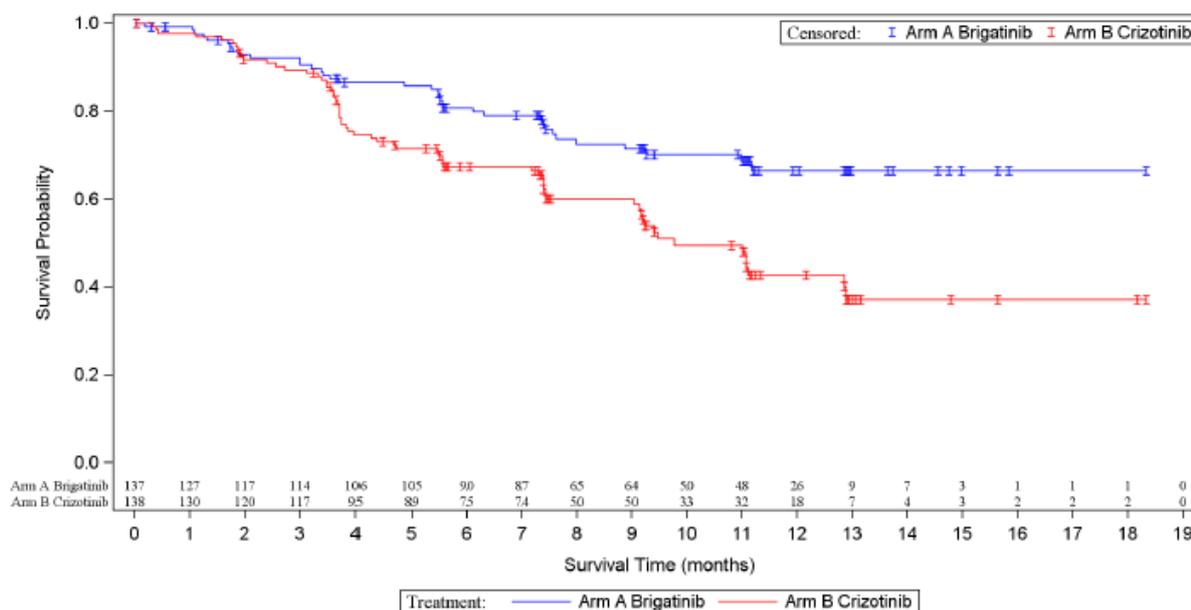
Résultat sur le critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) :

Lors d'une première analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 50% des événements (progression de maladie ou décès) attendus (en date du 19 février 2018), la médiane de la SSP (critère de jugement principal) n'a pas été atteinte dans le groupe brigatinib alors qu'elle a été de 9,8 mois (IC95% : [9,0 ; 12,9]) dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74]), p=0,0007 soit une différence significative au seuil pré-spécifié pour cette première analyse intermédiaire ($\alpha = 0,0031$). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de l'étude.

Lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire (28 juin 2019), avec un suivi médian de 24,9 mois dans le groupe traité par le brigatinib et de 15,2 mois dans le groupe traité par le crizotinib, les résultats sur

le critère principal de jugement ont été cohérents avec ceux de la 1^{ère} analyse intermédiaire : la médiane de SSP a été de 24,0 mois dans le groupe brigatinib et de 11,0 mois dans le groupe crizotinib.

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de SSP évaluée par le CRI à la date du gel des données du 19 février 2018 (population ITT) – Etude ALTA-1L



Critères secondaires de jugement hiérarchisés :

- *Taux de réponse objective confirmée évalué par le CRI*

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse objective : 70,8% par rapport à 60,1% avec un HR de 1,59 (IC95% : [0,96 ; 2,62], NS. Cette différence n'étant pas statistiquement significative, l'analyse hiérarchique des critères secondaires de jugement a été interrompue. Dans la mesure où ce critère secondaire était le premier dans l'analyse hiérarchisée, les analyses réalisées sur les critères secondaires notamment la survie globale et le taux de réponse objective intracrânienne sont donc seulement exploratoires et sont cités à titre d'information :

- un taux de réponse objective intracrânienne confirmée pour l'ensemble des patients (n=43 dans le groupe brigatinib et n=47 dans le groupe crizotinib) de 67,4% dans le groupe brigatinib et de 17% dans le groupe crizotinib,
- un pourcentage de patients ayant une progression intracrânienne ou décédés de 25,6% dans le groupe brigatinib et de 59,6% dans le groupe crizotinib.
- une médiane de survie globale non atteinte dans aucun des deux groupes. A la date de gel de données du 28 juin 2019, le pourcentage de patients décédés était de 24,1% dans le groupe brigatinib (n=33) et de 26,8% dans le groupe crizotinib (n=37).

Par ailleurs, un très fort taux de cross-over a été noté lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire (les ¾ des patients ayant progressé sous crizotinib ont été traités par brigatinib par la suite).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été intégrée dans les critères hiérarchisés du protocole de l'étude ALTA- 1L réalisée de plus en ouvert et demeure exploratoire. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats et l'absence de détérioration de la qualité de vie avec le brigatinib ne peut être revendiquée.

07.3 Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 12,5% des patients du groupe brigatinib et 8,8% des patients du groupe crizotinib.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement chez plus d'un patient traité par brigatinib ont été une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire (2,2%), une pneumonie (2,2%), une bradycardie (1,5%) et une pneumopathie interstitielle (1,5%).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement chez plus d'un patient traité par crizotinib ont été une augmentation des ALAT (2,2%) et une progression de la tumeur (1,5%).

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 66,2% des patients du groupe brigatinib et chez 53,3% des patients du groupe crizotinib.

Les EI de grade ≥ 3 rapportés chez une proportion plus importante de patients ($\geq 5\%$ de différence) du groupe brigatinib par rapport au groupe crizotinib ont été une augmentation des créatines phosphokinases (CPK) sanguines (24,3 % vs 1,5%), une augmentation de la lipase (14,0% vs 6,6%) et une hypertension artérielle (11,8 % vs 2,9 %).

Les EI de grade ≥ 3 rapportés chez une proportion plus faible de patients ($\geq 5\%$ de différence) du groupe brigatinib par rapport au groupe crizotinib ont été une augmentation des ALAT (3,7 % contre 10,2 %) et une diminution du nombre de neutrophiles (0% vs 5,1%).

L'incidence des EI graves a été 33,1% dans le groupe brigatinib et de 37,2% dans le groupe crizotinib.

Les EIG liés au traitement rapporté chez plus d'un patient dans le groupe brigatinib ont été la pneumonie (1,5% soit 2 patients) et la pneumopathie interstitielle (2,2% soit 3 patients). Les événements pulmonaires tels que les pneumopathies interstitielles ont fait l'objet d'un suivi particulier. Aucun EIG lié au traitement n'a été rapporté chez plus d'un patient du groupe crizotinib.

7.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La version en vigueur du PGR (version 5.3, du 21/02/2020) est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Plan de gestion des risques – version 5.3

Risques importants identifiés	Toxicité pulmonaire (EOPE et PID/pneumopathies inflammatoires d'apparition tardive).
Informations manquantes	Aucune

Le laboratoire indique la mise en place dans le cadre du PGR d'une étude de tolérance dont l'objectif et le calendrier sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Etude prévue et en cours, dans le cadre du plan de pharmacovigilance

Titre de l'activité ou de l'étude (Catégorie)*	Objectifs	Questions de tolérance adressées	Statut	Date de soumission du rapport final ou intermédiaire
Etude de tolérance post approbation (PASS-EU) (Catégorie 3)	Décrire la survenue et l'évolution des événements pulmonaires précoces chez les patients traités par brigatinib ou autres inhibiteurs de la tyrosine kinase. Evaluer l'utilisation de la carte d'alerte patient (PAC)	Toxicité pulmonaire (incluant les événements pulmonaires de survenue précoce et les pneumonies inflammatoires tardives)	Approuvé : 17 Oct 2019 Q1 2019	Rapport final 31 décembre 2024

* La catégorie 1 inclut les activités de pharmacovigilance additionnelles obligatoires, et est une condition à l'obtention de l'AMM.

La catégorie 2 est une obligation spécifique,

La catégorie 3 nécessite une activité additionnelle de pharmacovigilance (pour répondre à des préoccupations de sécurité spécifiques ou pour mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques),

7.3.2 Données issues des PSUR

Au cours de la période couverte par le dernier rapport périodique de pharmacovigilance PSUR (22 novembre 2018 au 27 avril 2019), aucune mesure n'a été prise pour des problèmes de tolérance de brigatinib. Aucun nouveau signal de tolérance susceptible de modifier le profil de tolérance global de brigatinib n'a donc été identifié.

7.3.3 Données issues du RCP

Il n'y a pas eu de modifications du RCP concernant la tolérance depuis la dernière évaluation.

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique du brigatinib (ALUNBRIG) en traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK +) est fondée sur les données de l'étude pivot ALTA 1L de phase III ouverte, randomisée ayant comparé le brigatinib au crizotinib. Un total de 275 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé de la maladie (environ 93% de stade métastatique) avec réarrangement du gène ALK a été inclus (137 dans le groupe brigatinib et 138 dans le groupe crizotinib.).

L'âge médian des patients était de 59 ans. Les proportions de patients par tranche d'âge <65 et ≥65 ans étaient similaires entre les 2 groupes (~70%/30%).

Environ la moitié des patients était des femmes (54,5%). A l'inclusion, les pourcentages de patients ayant des métastases cérébrales étaient similaires dans les 2 groupes de traitement : 29,2% dans le groupe brigatinib et 29,7% dans le groupe crizotinib et respectivement 26,3% et 26,8% des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Lors d'une première analyse intermédiaire, la médiane de survie sans progression (SSP), critère de jugement principal, n'a pas été atteinte dans le groupe brigatinib alors qu'elle a été de 9,8 mois (IC95% : [9,0 ; 12,9]) dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74]), p=0,0007 soit une différence significative au seuil pré-spécifié pour cette première analyse intermédiaire ($\alpha = 0,0031$). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de l'étude.

La 2^{ème} analyse intermédiaire (28 juin 2019) réalisée avec un suivi médian de 24,9 mois dans le groupe traité par le brigatinib et de 15,2 mois dans le groupe traité par le crizotinib, a conclu à un gain de 13 mois sur la médiane de SSP en faveur du groupe brigatinib (médiane de SSP de 24,0 mois dans le groupe brigatinib et de 11,0 mois dans le groupe crizotinib).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse objective : 70,8% par rapport à 60,1% avec un HR de 1,59 (IC95% : [0,96 ; 2,62], NS. Cette différence n'étant pas statistiquement significative, l'analyse hiérarchique des critères secondaires de jugement a été interrompue et aucune conclusion ne peut être tirée sur les autres critères secondaires hiérarchisés tels que la survie globale ou le taux de réponse objective intracrânienne. Par ailleurs, la qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude et son évaluation ne permet de retenir aucune conclusion.

En termes de tolérance, les événements indésirables (EI) de grades ≥3 ont été rapportés chez 66,2% des patients du groupe brigatinib et chez 53,3% des patients du groupe crizotinib et dont les principaux ont été une augmentation des créatines phosphokinases (CPK) sanguines (24,3 % vs 1,5%), une augmentation de la lipase (14,0% vs 6,6%) et une hypertension artérielle (11,8 % vs 2,9%).

L'incidence des EI graves a été 33,1% dans le groupe brigatinib et de 37,2% dans le groupe crizotinib.

Compte tenu des données disponibles avec notamment :

- une démonstration d'une supériorité du brigatinib versus le crizotinib en termes de survie sans progression et sans conclusion possible sur la survie globale suite à l'arrêt de la séquence d'analyse hiérarchique,
- l'évolution de la stratégie thérapeutique qui, depuis 2017 a intégré l'alectinib (ALECENSA) comme traitement de référence en 1^{ère} ligne du fait de sa supériorité démontrée sur le crizotinib,

il est attendu d'ALUNBRIG (brigatinib) un impact sur la morbidité dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+).

En conséquence, ALUNBRIG (brigatinib) n'apporte pas une réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire indique dans son dossier deux études en cours réalisées chez des patients atteints d'un cancer bronchique ALK+ prétraités :

Tableau 4 : résumé des études en cours dans le cancer bronchique ALK+

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients préalablement traités par crizotinib		
Etude 3001 (NCT03596866)	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert, versus alectinib N=246 patients estimés	T4 2021
Patients préalablement traités par alectinib ou ceritinib		
Etude 2002 (NCT03535740)	Etude de phase II multicentrique non comparative N=103 patients estimés	T1 2021

08 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. Les résultats des analyses histologiques et moléculaires effectuées sur la tumeur, ainsi que le score de performance du patient et ses comorbidités, orientent le choix du traitement systémique du CBNPC.

Dans le cas des CBNPC ayant une mutation ALK, la prise en charge a été profondément modifiée par l'arrivée de la thérapie ciblée anti ALK dont le premier représentant a été le crizotinib qui a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie systémique. D'autres ITK anti ALK ont été développés par la suite (cérutinib et alectinib). Compte tenu de sa supériorité démontrée versus le crizotinib en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale, l'alectinib (ALECENSA) est l'option à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec ALK+⁶.

⁶ Couraud S, Westeel V., Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : Mise à jour 2019. Disponible à l'adresse : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/CBNPC_2019_VDEF.pdf

Place d'ALUNBRIG (brigatinib) dans la stratégie thérapeutique :

ALUNBRIG (brigatinib) en monothérapie est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK (ALK positif). Sa supériorité par rapport au crizotinib a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'alectinib reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, l'alectinib a démontré un effet sur les métastases cérébrales.

Par ailleurs, les conditions d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ), et en option après considération du rapport bénéfice/tolérance dans les autres cas.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 l'incidence 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 (et de l'arrêt de la séquence hiérarchique),
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie (données exploratoires),
- de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique qui est considérée comme acceptable,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALUNBRIG (brigatinib) est important dans cette nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ALUNBRIG (brigatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte à la fois :

- la démonstration dans une étude de phase III ouverte d'une supériorité par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : médiane non atteinte dans le groupe brigatinib versus 9,8 mois dans le groupe crizotinib (HR = 0,492 (IC95% : [0,33 ; 0,74])),
- l'absence de conclusion possible sur un gain en survie globale compte tenu de l'arrêt de la séquence d'analyse du second critère hiérarchisé,
- l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,
- le profil de tolérance du brigatinib acceptable mais avec un risque important identifié selon le PGR d'une toxicité pulmonaire notamment de pneumonies inflammatoires,

la Commission considère qu'ALUNBRIG (brigatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au crizotinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.

09.3 Population cible

La population cible d'ALUNBRIG (brigatinib) dans cette nouvelle indication 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 métropolitaine en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé à 46 363⁷.

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 39 408 cas par an.

On estime à :

- 68%, la part des patients diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables, soit 26 798 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 5 044 patients.

Ainsi, en faisant la somme, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients ont un CBNPC de stade IIIB/IV.

Le sous type des CBNPC non épidermoïdes est estimé à 65%, soit 20 697 patients.

Le taux de translocation ALK chez ces patients est de 3,5%⁸, soit environ 724 patients.

Au total, la population cible d'ALUNBRIG (brigatinib) dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à environ 720 patients par an.

⁷ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. Disponible à l'adresse :

[https://www.e-](https://www.e-cancer.fr/content/download/255387/3576012/file/Synthese_estimations%20nationales%20incidence%20et%20mortalite%20par%20cancer-%20France%20metropolitaine%20entre%201990%20et%202018_Resultats%20preliminaires.pdf)

[cancer.fr/content/download/255387/3576012/file/Synthese_estimations%20nationales%20incidence%20et%20mortalite%20par%20cancer-%20France%20metropolitaine%20entre%201990%20et%202018_Resultats%20preliminaires.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/255387/3576012/file/Synthese_estimations%20nationales%20incidence%20et%20mortalite%20par%20cancer-%20France%20metropolitaine%20entre%201990%20et%202018_Resultats%20preliminaires.pdf)

⁸ Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demande de données

En raison de préoccupations sur la toxicité pulmonaire de ce médicament, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS-EU (Catégorie 3) dont l'objectif est d'évaluer la toxicité pulmonaire (incluant les événements pulmonaires de survenue précoce et les pneumonies inflammatoires tardives). Le calendrier prévu pour le rapport final de cette étude est pour le 31 décembre 2024.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 septembre 2020
Expertise externe Parties prenantes	Oui (Association Patients en réseau)
Présentations concernées	<u>ALUNBRIG 90 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 301 627 1 2) <u>ALUNBRIG 180 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 301 627 3 6) <u>ALUNBRIG 30 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 28 (CIP : 34009 301 719 3 6) <u>ALUNBRIG « kit d'initiation de traitement »</u> Boîte de 7 comprimés de 90 mg et de 21 comprimés de 180 mg (CIP : 34009 301 719 5 0)
Demandeur	TAKEDA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : 22 novembre 2018 PGR (cf. chapitre 5.6)
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	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE43 brigatinib