

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

brigatinib
ALUNBRIG, comprimé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'ALUNBRIG (brigatinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib), en cas de mutation ALK sensible à cette molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ).

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, céritinib) en première ligne et en l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par ces anti-ALK, la place d'ALUNBRIG reste à préciser dans cette situation.

Motif de l'examen	Inscription
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) et prétraités par crizotinib. »
SMR	Le SMR est faible dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du brigatinib - le profil des patients inclus dans l'étude pivot qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités en pratique clinique, - l'évolution de la stratégie thérapeutique <p>la Commission considère qu'ALUNBRIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.</p>
ISP	Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ALUNBRIG.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ALUNBRIG (brigatinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib), 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).</p> <p>Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, cécitinib) en première ligne et en l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par ces anti-ALK, la place d'ALUNBRIG reste à préciser dans cette situation.</p>
Population cible	La population cible serait moins de 600 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'ALUNBRIG (brigatinib) sur les listes sécurité sociale et collectivités dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

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

Le schéma posologique validé par l'AMM pour ALUNBRIG dans cette indication est de 90 mg par jour pendant 7 jours, suivi de 180 mg par jour tant qu'un bénéfice clinique est observé..

Le dossier était programmé initialement à la CT du 3 avril 2019 puis reporté à la demande du laboratoire afin de fournir les données d'ATU nominatives colligées dans une publication nommée BRIGALK.

02 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 ainsi 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 ailleurs, des études ont montré que, par rapport aux autres sous-types de CBNPC, les patients 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, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique, en première ligne de traitement : ALECENSA (alectinib)-, XALKORI (crizotinib) et ZYKADIA (cérutinib) et en deuxième ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (cérutinib). De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

¹ INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Novembre 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/810-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-dactivite-2013>

² Yang P, Kulig K, Boland J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012;7:90-7.

³ Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ALUNBRIG (brigatinib) sont les médicaments ayant une AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé ALK positif et ayant été prétraités par crizotinib (XALKORI).

03.1 Médicaments

Nom de spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
ZYKADIA (cériitinib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	07/10/2015 (inscription)	Important	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative <i>versus</i> la chimiothérapie en 3 ^e ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui
ALECENSA (alectinib) <i>Roche</i>	Oui	En monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	13/12/2017 (inscription)	Important	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression, - sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport à une monochimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed), la Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ALUNBRIG sont les médicaments cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Pays bas	Oui, 1 janvier 2019	Dans le cadre de l'AMM
Autriche	Oui, 1 janvier 2019	Dans le cadre de l'AMM
Allemagne	Oui, 15 janvier 2019	Dans le cadre de l'AMM
Suède	Oui, 14 décembre 2018	Dans le cadre de l'AMM
Royaume Uni	Evaluation en cours	
Irlande	Evaluation en cours	

ALUNBRIG dispose d'une AMM aux Etats Unis depuis le 28 avril 2017 dans une indication similaire à celle en Europe.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

Des données qui seront prises en compte dans le cadre de la présente évaluation :

- une étude pivot ALTA (AP26113-13- 201) de phase II non comparative
- des données de comparaison indirecte du brigatinib (ALUNBRIG) versus les inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles.
- les données d'ATU nominatives colligées dans une publication BrigALK (cf. chapitre 5.4 données d'utilisation)

Des données qui ne peuvent être retenues dans le cadre de l'évaluation à savoir :

- une étude de phase I/II de recherche de dose (AP26113-11-101) qui du fait de son objectif ne sera pas détaillée.
- une étude comparative en première ligne de traitement donc hors du champ de l'indication AMM (après échec du crizotinib) et de ce fait ne sera pas prise en compte.

05.1 Efficacité

5.1.1 Etude ALTA (AP26113-13- 201)

Etude de phase II ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques par ALUNBRIG (brigatinib) et sans comparaison statistique entre elles, chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK+, localement avancé ou métastatique, ayant progressé sous traitement par crizotinib.

Référence	Etude ALTA - AP26113-13- 201 ⁴
Type de l'étude	Etude de phase II ouverte, multicentrique, internationale, randomisée pour évaluer deux schémas posologiques du brigatinib.
Date et durée de l'étude	L'étude est en cours. Les inclusions sont terminées. Le premier patient a été randomisé le 4 juin 2014. Les extractions des données ont eu lieu le 31 mai 2016 (analyse principale) et le 29 septembre 2017 (dernière mise à jour disponible).
Objectifs de l'étude	L'objectif principal de l'étude ALTA était d'évaluer l'efficacité du brigatinib, selon le taux de réponse objective (ORR). Deux schémas posologiques ont été testés (groupe A : 90 mg par jour en continu, groupe B : 90 mg par jour pendant 7 jours, suivi de 180 mg par jour en continu (« 90→180 mg/jour »).
METHODE	
Critères de sélection	<p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme âgé de plus de 18 ans. • Espérance de vie ≥ 3 mois • Diagnostic histologique ou cytologique confirmé de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK +). • Progression de la maladie sous traitement par crizotinib, évaluée par l'investigateur ou le médecin traitant. • Présence d'au moins une lésion mesurable par 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 ≤ 2. • Fonction adéquate des organes et de la fonction hématologique déterminée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN; $\leq 5 \times$ LSN était acceptable si des métastases hépatiques étaient présentes); ○ bilirubine sérique totale $\leq 1,5 \times$ LSN ($< 3,0 \times$ LSN pour les patients atteints de maladie de Gilbert); ○ créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LSN; ○ lipase/amylase sériques $\leq 1,5 \times$ LSN; ○ nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1500/\mu\text{L}$; ○ taux de plaquettes $\geq 75000/\mu\text{L}$; ○ 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>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient recevant un traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ciblant ALK, autre que le crizotinib. • Patient traité par le crizotinib dans les 3 jours précédant la première dose de brigatinib (jour 1, cycle 1). • Patient ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique, des traitements à l'étude ou une radiothérapie dans les 14 jours avant le début de l'étude, excepté une radiochirurgie stéréotaxique (RCS).

⁴ Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ, Leigh NB, Gettinger SN, Langer CJ, Paz-Ares Rodriguez LG, Smit EF, Kim ES, Reichmann W, Haluska FG, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498

	<ul style="list-style-type: none"> • Patient ayant reçu des anticorps monoclonaux ou 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 traité de façon adéquate au cours des 3 dernières années). • Patient ayant des métastases cérébrales symptomatiques neurologiquement instables ou nécessitant une augmentation de la dose de corticostéroïdes. • Patient ayant une compression de la moelle épinière. • Patient ayant une maladie cardiovasculaire importante, non contrôlée ou active, incluant spécifiquement : <ul style="list-style-type: none"> ○ infarctus du myocarde (IM) dans les 6 mois précédant la première dose de brigatinib; ○ angine 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 traitant); ○ tout antécédent d'arythmie ventriculaire; ○ accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la première dose. • Patient ayant des antécédents ou présence d'une maladie pulmonaire interstitielle ou d'une pneumopathie médicamenteuse. • Patient ayant une infection en cours ou active (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. • 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.
Cadre et lieu de l'étude	<p>L'étude a été menée dans 71 centres, répartis dans 18 pays situés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en Amérique du Nord (16 sites) : Canada et Etats-Unis ; • en Europe (38 sites) : Autriche, Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni ; • en Asie-Pacifique (17 sites) : Australie, Hong Kong, République de Corée et Singapour).
Traitement à l'étude	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, pour recevoir l'un des deux schémas posologiques du brigatinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe A</u> : brigatinib 90 mg par jour en continu (90 mg/jour), • <u>Groupe B</u> : brigatinib 90 mg par jour pendant 7 jours, puis 180 mg par jour (90→180 mg/jour). <p>Les patients devaient recevoir du brigatinib jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité intolérable.</p> <p>Les patients du groupe A (90 mg/jour) qui avaient une progression de la maladie ont été autorisés, à la discrétion de l'investigateur traitant, à augmenter leur dose à 180 mg par jour.</p> <p>Les patients qui ont eu une progression de la maladie pouvaient continuer à être traités à la même dose si, de l'avis de l'investigateur traitant, ils continuaient à ressentir un bénéfice.</p> <p><u>Recueil des données</u> :</p> <p>Un cycle de traitement comprenait 28 jours de traitement quelle que soit la dose. Les examens physiques, les signes vitaux, les examens biologiques, le score ECOG, et l'électrocardiogramme étaient réalisés au jour 1 du cycle 1, puis tous les vingt-huit</p>

	<p>jours à partir du cycle 2 (au jour 1 de chaque cycle) jusqu'à la fin du traitement (EOT), puis 30 jours après l'administration de la dernière dose de brigatinib.</p> <p>L'évaluation de la maladie était réalisée par le biais d'un CT scan ou d'une IRM toutes les huit semaines à partir du cycle 3 jusqu'au cycle 15, et ensuite tous les trois cycles.</p> <p>Une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients au screening puis, uniquement chez les patients ayant des métastases cérébrales, toutes les huit semaines, du cycle 3 au cycle 15, puis tous les trois cycles par la suite (au jour 1 de chaque cycle).</p> <p>Des évaluations de suivi (pour la survie et le traitement du cancer) ont été effectuées tous les trois mois après la visite de fin de traitement (EOT).</p>
Critères de jugement	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective confirmée, évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1. Les réponses confirmées étaient définies comme celles persistant sur l'examen d'imagerie répété après un délai minimum de 4 semaines. <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1. • Réponse cérébrale évaluée par le CRI (ORR et survie sans progression, selon les critères RECIST v1.1, chez les patients ayant des métastases cérébrales actives)^{5,6}. • Délai de réponse. • Durée de la réponse. • Temps sous traitement. • Taux de contrôle de la maladie = pourcentage de patients randomisés ayant une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou pour qui la meilleure réponse globale était une maladie stable (SD) pendant 6 semaines ou plus après l'initiation du traitement à l'étude (selon critères RECIST v1.1). • Survie sans progression (SSP). • Survie globale (SG). • Innocuité et tolérance. • Niveau plasmatique à l'état d'équilibre du brigatinib, pour utilisation dans la modélisation pharmacocinétique de population. • Symptômes du cancer bronchique rapportés par les patients et scores de qualité de vie, évalués avec l'EORTC QLQ-C30 (v3.0). <p><u>Comité de Revue Indépendant :</u></p> <p>Un comité de revue indépendant (CRI) a réévalué toutes les images recueillies pendant l'étude afin d'évaluer le taux de réponse objective confirmé et, chez les patients ayant des métastases cérébrales lors de l'inclusion, la survie sans progression intracrânienne (c-SSP). Une charte CRI définissait les procédures utilisées par le comité. Le CRI était en aveugle du traitement reçu et de l'évaluation de l'investigateur.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Un taux de réponse objective « <i>sans intérêt</i> » a été fixé à 20% et un taux de réponse objective <i>alternatif</i> a été fixé à 35%.</p> <p>Un échantillon d'au moins 218 patients (109 patients par traitement) permettait d'exclure un taux de réponse objective <i>sans intérêt</i> de 20% lorsque le taux de réponse objective <i>réel</i> était de 35% ou plus, avec une puissance d'environ 90% et un risque alpha bilatéral de 0,025, en utilisant un test binomial exact.</p> <p>Pour chaque schéma thérapeutique, l'objectif principal était considéré comme atteint lorsque le taux de réponse objective évalué par l'investigateur était significativement supérieur à 20%, avec un risque alpha bilatéral de 0,025.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1 :1</p> <p>La randomisation était stratifiée selon les deux critères suivants :</p>

⁵ Pour l'analyse du taux de réponse objective et de la SSP intracrâniennes : si un patient a progressé en raison de lésions en dehors des lésions intracrâniennes et a continué à être traité par le traitement de l'étude, ce patient a continué à être évalué au niveau intracrânien jusqu'à la progression intracrânienne.

⁶ Une métastase cérébrale active a été définie dans le cadre de l'étude ALTA comme une lésion n'ayant pas été irradiée, ou ayant été irradiée mais ayant progressé, selon le jugement de l'investigateur, après l'irradiation et avant la première administration de brigatinib.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ métastases cérébrales à l'inclusion (présentes versus absentes) ○ meilleure réponse antérieure au traitement par le crizotinib telle qu'évaluée par l'investigateur (réponse complète [CR] ou réponse partielle [PR] versus toute autre réponse ou statut inconnu).
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Population ITT</i> : La population ITT comprend tous les patients randomisés, indépendamment du fait qu'ils aient reçu le médicament à l'étude ou qu'ils aient adhéré à la dose assignée. • <i>Population de tolérance</i> : La population traitée comprend tous les patients recevant au moins une dose de médicament à l'étude et constitue la population de tolérance pour cette étude. • <i>Population Per Protocole</i> : La population per protocole exclut tous les patients de la population traitée qui ne répondent pas aux critères clés d'inclusion : (1) aucune maladie mesurable au départ, (2) aucune évaluation radiologique post-baseline adéquate, à moins que la raison ne soit le décès ou l'arrêt prématuré dû à la progression de la maladie, ou (3) n'avait pas d'antécédent de confirmation locale ou centrale du réarrangement ALK (par Vysis FISH). <p><u>Méthodes d'analyse statistique</u></p> <p>Des statistiques descriptives et des analyses ont été menées. Les analyses principales d'efficacité ont été menées sur la <i>population ITT</i>. L'analyse principale devait être réalisée lorsque tous les patients sous traitement avaient reçu au moins 6 cycles de de traitement. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le taux de réponse objectif en incluant toutes les réponses y compris les réponses non confirmées. Des analyses de sensibilité supplémentaires ont été réalisées pour le critère principal et pour certains paramètres d'efficacité secondaires, en utilisant la <i>population per protocole</i>. Les patients n'ayant pas eu d'événements (progression ou décès) étaient censurés à la date de dernière évaluation de la tumeur. La tolérance a été analysée en utilisant la <i>population de tolérance</i>. Les résultats des deux groupes de traitement étaient décrits séparément. Aucune comparaison statistique entre les deux groupes n'était prévue, car l'étude n'était pas prospectivement dimensionnée pour cette comparaison entre deux schémas posologiques. En <i>post-hoc</i>, afin d'aider à la prise de décision concernant le choix du schéma posologique, des hazard-ratio (HR) avec des IC à 95% (IC95%) ont été estimés pour les critères de temps jusqu'à événement (SSP, SG). Des IC exacts à 95% ont été calculés pour le taux de réponse objective (ORR) confirmée par le CRI, le taux de réponse objective intracrânien et le taux de contrôle de la maladie (DCR). La méthode de Kaplan-Meier, y compris les médianes et les intervalles de confiance, a été utilisée pour évaluer la survie sans progression (SSP), la survie sans progression intracrânienne, la survie globale (SG) et la durée de la réponse. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire le temps de réponse chez les répondants et le temps de traitement. L'état de santé global / HRQoL a été analysé en utilisant un modèle à effets mixtes pour évaluer les changements dans les scores linéairement transformés à partir de la ligne de base à chaque visite d'étude suivante jusqu'à la fin de l'étude, en ajustant la valeur de référence. Les moyennes et médianes des scores bruts et linéairement transformés du questionnaire ont été résumées par point temporel, globalement, et pour chaque échelle.</p>

Résultats :

Un total de 222 patients a été inclus dans la population en intention de traiter (ITT) pour les analyses d'efficacité :

- 112 patients dans le groupe des patients recevant brigatinib 90 mg/jour (groupe A)
- 110 patients dans le groupe des patients recevant brigatinib 90→180 mg/jour (groupe B).

La médiane de l'âge de la population ITT était de 51,5 ans dans le groupe brigatinib 90 mg et 55,5 ans dans le groupe brigatinib 90→180 mg/jour. Environ un tiers (36%) de patients avaient un score de performance ECOG de 0 et près des deux tiers (57%) un score de performance ECOG de 1. Respectivement 80 (71,4%) et 74 (67,3%) des patients avaient des métastases cérébrales lors de l'inclusion dans l'étude, dont 54 (67,5%) et 55 (74,3%) patients avec des métastases actives⁷. Dans les 2 groupes, plus d'un tiers (35,7% et 40,9% respectivement) des patients étaient en échec à 2 lignes de traitement et environ un tiers (38,4% et 34,5% respectivement) à trois lignes et plus de traitement.

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

	Brigatinib 90 mg/jour (n = 112)	Brigatinib 90→180 mg/jour (n = 110)
Age (années)		
Moyenne (ET)	51,5 (13,01)	55,5 (12,96)
Médiane	50,5	56,5
Min,Max	18, 82	20, 81
Sexe, n (%)		
Homme	50 (44,6)	46 (41,8)
Femme	62 (55,4)	64 (58,2)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	72 (64,3)	76 (69,1)
Afro-américain	1 (0,9)	2 (1,8)
Asiatique	39 (34,8)	30 (27,3)
Inconnu	0	2 (1,8)
Statut par rapport au tabac, n (%)		
Non-fumeur	71 (63,4)	63 (57,3)
Actuel	6 (5,4)	4 (3,6)
Ancien fumeur	34 (30,4)	43 (39,1)
Inconnu	1 (0,9)	0
Statut ECOG		
0	34 (30,4)	45 (40,9)
1	71 (63,4)	56 (50,9)
2	7 (6,3)	9 (8,2)
ALK+ (Vysis FISH), n (%)^a		
Oui	99 (88,4)	98 (89,1)
Non (test central non réalisé ou négatif)	13 (11,6)	12 (10,9)
Stade à l'entrée dans l'étude, n (%)		
IIIA	0	1 (0,9)
IIIB	3 (2,7)	1 (0,9)
IV	109 (97,3)	108 (98,2)
Temps depuis le diagnostic initial (mois)		
N	110	110
Moyenne (Std)	32,7 (28,84)	36,6 (42,14)
Médiane	21,6	24,1
Min, Max	2, 146	3, 310
Classification histopathologique du CBNPC, n (%)		
Adénocarcinome	107 (95,5)	108 (98,2)
Carcinome adénoquameux	1 (0,9)	0
Epidermoïde	2 (1,8)	1 (0,9)
Grandes cellules	1 (0,9)	1 (0,9)
Métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude, n (%)		
Dont métastases cérébrales actives à l'entrée dans l'étude, n/N (%)	54/80 (67,5)	55/74 (74,3)
Métastases systémiques à l'entrée dans l'étude, n (%)		
Métastases hépatiques	34 (30,4)	23 (20,9)
Métastases osseuses	50 (44,6)	37 (33,6)

⁷ Une métastase cérébrale active a été définie dans le cadre de l'étude comme une lésion n'ayant pas été irradiée, ou ayant été irradiée mais ayant progressé, selon le jugement de l'investigateur après l'irradiation et avant la première administration de brigatinib.

Traitement systémique le plus récent, n (%)		
Crizotinib	107 (95,5)	106 (96,4)
Chimiothérapie	5 (4,5)	4 (3,6)
Meilleure réponse au(x) traitement(s) antérieur(s) par crizotinib, n (%)		
Réponse complète	5 (4,5)	2 (1,8)
Réponse partielle	65 (58,0)	70 (63,6)
Maladie stable	28 (25,0)	21 (19,1)
Progression de la maladie	8 (7,1)	6 (5,5)
Autre ^c	1 (0,9)	1 (0,9)
Inconnu	5 (4,5)	10 (9,1)
Traitement antérieur par chimiothérapie, n (%)		
Oui	83 (74,1)	81 (73,6)
Non	29 (25,9)	29 (26,4)
Nombre de lignes anti-cancéreux systémiques antérieurs, n (%)		
1 ligne	29 (25,9)	27 (24,5)
2 lignes	40 (35,7)	45 (40,9)
≥3 lignes	43 (38,4)	38 (34,5)

^a : Parmi les 25 patients n'ayant pas test FISH local ou central positif pour ALK : absence de test central due à une quantité insuffisante de tissu (n=7) ou une préparation des tissus incorrecte (n=12); un test centralisé négatif (n=5); test centralisé anormal (n=1)

Les résultats d'efficacité de l'analyse de l'étude ALTA sont récapitulés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité dans l'étude ALTA (population ITT) [extraction du 29 septembre 2017]

Paramètre d'efficacité	Évaluation de l'investigateur		Évaluation de l'IRC	
	Schéma posologique à 90 mg N = 112	Schéma posologique à 180 mg N = 110	Schéma posologique à 90 mg N = 112	Schéma posologique à 180 mg N = 110
Taux de réponse objective				
(%)	45,5 %	56,4 %	50,9 %	56,4 %
IC [‡]	(34,8 ; 56,5)	(45,2 ; 67,0)	(41,3 ; 60,54)	(46,6 ; 65,8)
Délai de réponse				
Médiane (mois)	1,8	1,9	1,8	1,9
Durée de la réponse				
Médiane (mois)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC à 95 %	(9,2 ; 17,7)	(10,2 ; 19,3)	(7,4 ; 24,9)	(12,8 ; 21,8)
Survie sans progression				
Médiane (mois)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC à 95 %	(7,4 ; 11,1)	(11,1 ; 21)	(7,4 ; 12,8)	(11,6 ; 21,4)
Survie globale				
Médiane (mois)	29,5	34,1	NR	NR
IC à 95 %	(18,2 ; NA)	(27,7 ; NA)	NR	NR
Probabilité de survie à 12 mois (%)	70,3 %	80,1 %	NR	NR

IC = intervalle de confiance, NE = non estimable, NA = non applicable, IRC : Comité de revue indépendant NR = Non renseigné
*schéma posologique à 90 mg une fois par jour

[†] schéma posologique à 180 mg une fois par jour avec période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour

[‡] L'intervalle de confiance est de 97,5 % pour le TRO évaluée par l'investigateur et de 95 % pour le TRO évaluée par l'IRC

Conformément au protocole les résultats retenus sont ceux évalués par l'investigateur.

Résultat sur le critère de jugement principal : taux de réponse objective (réponse complète ou partielle)

A la date d'analyse du 31 mai 2016 (analyse principale), dans le groupe ayant reçu le schéma posologique retenu par l'AMM : 90 → 180 mg /jour et après un suivi médian de 10,96 mois, le taux de réponse objective confirmée a été de 54,5% (IC95% : [43,5 ; 65,3]). Parmi ces patients : 5

patients ont eu une réponse complète (RC) confirmée et 55 patients une réponse partielle (RP) confirmée.

Résultats sur les critères secondaires :

Dans le groupe brigatinib 90→180 mg/jour (62 répondeurs), la durée de la réponse a été estimée à 13,8 mois (IC95% : [10,2 ; 19,3]) et le délai de réponse à 1,9 mois.

Le taux de contrôle de la maladie qui regroupe la RP ou la RC ou la maladie stable pendant 6 semaines ou plus après l'instauration du traitement à l'étude a été de 86,4%.

La médiane de survie sans progression (SSP) a été 15,6 mois et celle de la survie globale estimée à 34,1 mois.

Chez les patients ayant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion, dans le groupe brigatinib 90→180 mg/jour (n=18/74), aucun patient n'a eu une RC confirmée et 12 patients ont eu une RP confirmée.

Parmi les patients ayant des métastases mesurables actives (n=15), aucun patient n'a eu une réponse complète confirmée et 11 patients ont eu une RP confirmée.

5.1.2 Données de comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte appariée (MAIC⁸) du brigatinib versus les inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles (alectinib, céritinib, crizotinib en retraitement).

On notera que ces analyses MAIC reposent sur l'hypothèse qu'il n'y a pas de facteurs de confusion non mesurés ; cela est peu probable car les études de comparaison dans lesquelles les facteurs pronostiques ont été rapportés étaient limitées, à titre d'exemples :

- les sites métastatiques notamment au niveau de l'os et du foie ne sont pas reportés dans les études alectinib et céritinib
- l'âge plus de 65 n'est pas reporté dans deux études concernant l'alectinib.

La Commission souligne que ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet du brigatinib par rapport aux autres traitements, même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching) et que des études cliniques randomisées en double aveugle sont nécessaires pour opérer ces comparaisons.

05.2 Qualité de vie

En l'absence de comparaison à un traitement actif, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible pour cette indication.

05.3 Tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude ALTA et concernent le schéma posologique 90→180 mg/jour retenu par l'AMM (n=110).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 10,9% (12/110) des patients.

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 78 patients (70,9%) dont les plus fréquents (> 5% des patients) étaient : l'augmentation des CPK sanguines (14,5%), l'hypertension artérielle (10,0%), la pneumonie (5,5%) et l'augmentation de la lipase (5,5%).

Des troubles visuels ont été rapportés chez 20,7% des patients recevant le schéma posologique retenu par l'AMM, dont trois effets indésirables de grade 3 (2,7%), incluant un œdème maculaire et une cataracte. Aucun de ces effets n'a conduit à un arrêt définitif du traitement.

⁸ « Matching-Adjusted Indirect Comparison »

05.4 Données d'utilisation

Une étude rétrospective (étude BRIGALK) a recueilli les données d'efficacité de 104 parmi les 135 patients atteints d'un CBNPC ALK réarrangés traités par brigatinib dans le cadre des ATU nominatives en France entre le 1^{er} août 2016 et le 1^{er} janvier 2018.

Compte tenu du :

- recueil post hoc des données d'efficacité
- du profil des patients inclus dans cette analyse rétrospective qui ne correspond pas à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC ALK+ en première ligne fondée sur un antiALK de 2^{ème} génération. En effet, dans cette étude rétrospective près de deux tiers des patients (62,5% des cas) avaient reçu une chimiothérapie en première ligne de traitement. Ces données ne seront pas retenues pour l'évaluation de l'apport thérapeutique du brigatinib dans cette indication.

05.5 Résumé & discussion

Une étude de phase II ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques par brigatinib (90 mg/jour en continu ou bien 90 mg par jour pendant 7 jours, puis 180 mg par jour [90→180 mg/jour]) et sans comparaison statistique entre eux. Ont été inclus des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK+, localement avancé ou métastatique, ayant progressé sous traitement par crizotinib.

Chez les 110 patients traités à la posologie retenue pour l'AMM (brigatinib 90→180 mg/jour) et après un suivi médian de 10,96 mois, le taux de réponse objective confirmée a été de 54,5% (IC95% : [43,5 ; 65,3]). Parmi ces patients : 5 patients ont eu une RC confirmée et 55 patients une RP confirmée.

La durée de la réponse a été estimée à 13,8 mois (IC95% : [10,2 ; 19,3]) et le délai de réponse à 1,9 mois.

La médiane de survie sans progression - SSP a été 15,6 mois et celle de la survie globale estimée à 34,1 mois.

Chez les patients ayant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion, dans le groupe brigatinib 90→180 mg/jour (n=18/74), aucun patient n'a eu une réponse complète confirmée et 12 patients ont eu une réponse partielle confirmée.

Les principales toxicités observées sous brigatinib ont été des anomalies du bilan pancréatique (augmentation de la lipase : 5,5% de grades ≥3) et vasculaires (HTA ; 10% de grades ≥3).

Au total les données de l'étude pivot de phase II non comparative ont montré un effet du brigatinib sur le taux de réponse objective (partielle ou complète) noté chez environ un patient sur deux et des réponses partielles sur les métastases cérébrales avec cependant une évaluation restreinte en termes d'effectif concerné (18/74).

Faute de comparaison, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ALUNBRIG n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert dans cette situation.

05.6 Programme d'études

Le tableau 3 résume les risques identifiés de tolérance pour lesquels des données restent manquantes et ont été intégrées dans le plan de gestion des risques (PGR).

Tableau 3 : Résumé des risques de tolérance identifiés importants, potentiellement importants ou pour lesquels les données restent manquantes dans le plan de gestion des risques (PGR)

Risques identifiés importants	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité pulmonaire (EOPEs et PID/pneumopathies inflammatoires d'apparition tardive) • Hypertension • Bradycardie • Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs puissants du CYP3A et des inducteurs puissants et modérés du CYP3A
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Myopathie incluant rhabdomyolyse et cardiomyopathie • Pancréatite • Dégénérescence rétinienne, Dégénérescence maculaire • Toxicité embryofetale et sur le développement
Données manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • Effets sur la fertilité masculine et/ou féminine. • Tolérance à long-terme • Interactions médicamenteuses avec des substrats du CYP3A4

Tableau 4 : Etude prévue et en cours, dans le cadre du plan de pharmacovigilance

Titre de étude	Objectifs	Questions de tolérance adressées	Statut	Date de soumission du rapport final ou intermédiaire
Etude de tolérance post approbation (PASS-EU)	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)	Planifié T1 2019	Rapport final T4 2024

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dont les tumeurs présentent un réarrangement ALK identifié, les recommandations sont résumées comme suit :

Selon les recommandations françaises du référentiel Auvergne Rhône-Alpes (Aura) en Oncologie thoracique de 2019⁹, la prise en charge du CBNPC ALK+ consiste en :

L'alectinib (ALECENSA) a montré une efficacité supérieure au crizotinib (XALKORI) en première ligne en termes de taux de survie sans progression, en termes de contrôle des métastases cérébrales connues et de délai d'apparition de ces métastases cérébrales. Il est l'option à privilégier dans cette indication.

- En cas de progression sous une première ligne de traitement :
 - En cas de progression locale : la réalisation d'un traitement local est à discuter en RCP ;
 - En cas de progression lente peu symptomatique : l'ITK de première ligne peut être maintenu avec une réévaluation précoce ;
- La prise en charge de 2^e ligne consiste en un switch vers un ITK parmi le céritinib (ZYKADIA) et l'alectinib (ALECENSA)
- Le traitement de 3^e ligne repose sur :
 - l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles sur le marché et/ou en ATU (brigatinib ou lorlatinib) ;

⁹ Référentiel en oncologie Auvergne Rhône-Alpes. Cancer bronchique non à petites cellules. 15^{ème} édition. Mise à jour 2019

- et/ou inclusion du patient dans des essais thérapeutiques.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO en 2018¹⁰, le traitement du CBPNC ALK+ consiste en :

- une première ligne constituée d'une thérapie ciblée orale (ITK anti ALK) dont :
 - crizotinib [I, A; ESMO-MBCS v1.1 score: 4],
 - céritinib [I, B; ESMO-MCBS v1.1, score: 4],
 - alectinib [I, A] associé à une SSP plus longue et une toxicité plus faible que celles du crizotinib et ayant montré une activité sur la maladie intra cérébrale chez les patients naïfs de traitement
 - brigatinib [I, B; n'ayant pas l'AMM au niveau européen¹¹] associé à une SSP plus longue que le crizotinib à la première analyse intermédiaire (essai ALTA 1L) et ayant montré une activité sur la maladie intra cérébrale chez les patients naïfs de traitement,
 - en outre,
 - chez les patients ayant des métastases cérébrales, alectinib [III, A], brigatinib [III, B] ou céritinib [IV, B] sont recommandés,
 - le céritinib est un meilleur traitement que la chimiothérapie [I, B] et de façon "présumée", une meilleure option que le crizotinib [IV, B];
 - alectinib est une meilleure option que crizotinib [I, A];
 - brigatinib est une meilleure option que crizotinib [I, B; pas d'AMM au niveau européen].
- En cas de progression sous une première ligne de traitement :
 - crizotinib, s'il n'a pas été administré précédemment [I, A],
 - céritinib et alectinib sont recommandés chez les patients ayant progressé sous crizotinib ou intolérants au crizotinib [I, A; ESMO-MBCS v1.1 score: 4] en particulier, chez les patients avec une progression cérébrale [I, A],
- Chez les patients progressant après un traitement par céritinib ou alectinib, les ITK anti ALK, brigatinib ou lorlatinib sont une option [III, B]. En effet, les ITK anti ALK les plus récents, brigatinib ou lorlatinib, ont un spectre d'activité plus large sur les mutations de résistance et des traitements séquentiels avec ces inhibiteurs sont l'approche privilégiée chez les patients résistants au crizotinib et/ou ITK anti ALK de 2^e génération (alectinib et céritinib).

Les recommandations américaines du NCCN mises à jour en 2018¹² préconisent en première ligne le crizotinib, ou le céritinib, ou l'alectinib.

- En fonction du choix de la première ligne de traitement et de la nature de la progression (lente et symptomatique, apparition de métastases cérébrales, lésions systémiques isolées ou multiples) de la maladie, un switch vers un autre ITK anti-ALK est envisagé, incluant le brigatinib.

Place du brigatinib (ALUNBRIG) dans la stratégie thérapeutique :

ALUNBRIG (brigatinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib), 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).

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, céritinib) en première ligne et en l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par ces anti-ALK, la place d'ALUNBRIG reste à préciser dans cette situation.

¹⁰ D. Planchard D, S. Popat S, K. Kerr K, S. Novello S, E. F. Smit EF, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology (2018) 29 (Supplement 4): iv192–iv237.

¹¹ Au moment de l'élaboration de ces recommandations, le brigatinib n'avait pas encore obtenu l'AMM au niveau européen. Ces recommandations seront mises à jour suite à l'octroi de l'AMM de brigatinib.

¹² NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2018

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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 avec réarrangement d'ALK à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement indiqué chez les patients préalablement traités par crizotinib. Il s'agit donc d'un traitement de seconde intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

ALUNBRIG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALUNBRIG est faible dans l'indication de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte à la fois :

- les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du brigatinib
- le profil des patients inclus dans l'étude pivot qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités en pratique clinique,
- l'évolution de la stratégie thérapeutique

la Commission considère qu'ALUNBRIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.

07.3 Population cible

La population cible d'ALUNBRIG est représentée par les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) préalablement traités par crizotinib.

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France¹³. Le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique¹⁴ représentant ainsi environ 26 798 patients. Parmi les 32% de cancers

¹³ InCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 16/18
Avis 2 modifié le 19/11/2019

diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 5 044 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients ont un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas¹⁵, avec un réarrangement ALK dans 3,5% des cas, soit environ 724 patients.

Concernant les antécédents de traitement, 80% des patients CBNPC ALK+ avancé ou métastatique de sous type non épidermoïde reçoivent une deuxième ligne de traitement après échec d'un traitement antérieur, soit 580 patients.

La population cible d'ALUNBRIG dans cette indication serait moins de 600 patients par an.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

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

▶ **Conditionnements**

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

¹⁴ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-461.

¹⁵ HAS. Avis de la CT du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen: 2 octobre 2019 Date d'adoption : 23 octobre 2019
Expertise externe Parties prenantes	Non
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	Laboratoire 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) ATU de cohorte
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	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE43 brigatinib