

Recommandation en vue du remboursement

Alectinib (Alecensaro)

Indication : Dans le traitement d'appoint, après une résection tumorale, du cancer du poumon non à petites cellules exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement d'Alecensaro?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Alecensaro comme traitement d'appoint, après une résection tumorale, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA (selon la classification de la 7^e édition du *Cancer Staging Manual* de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Alecensaro ne doit être remboursé que chez les adultes (18 ans et plus) en assez bonne santé ayant subi la résection chirurgicale tumorale complète, dans le traitement du CPNPC ALK positif de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA (selon la classification de l'AJCC, 7^e édition).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Alecensaro ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise de la prise en charge du CPNPC, et si son coût est réduit. Alecensaro doit être interrompu si le cancer grossit ou se propage, si le traitement entraîne des effets toxiques inacceptables ou après deux ans de traitement.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement d'appoint par Alecensaro est meilleur que la chimiothérapie d'appoint pour prolonger la survie sans récurrence de la maladie et retarder la propagation du cancer au cerveau chez les adultes ayant subi une résection complète du CPNPC ALK positif de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA (selon la classification de l'AJCC, 7^e édition).
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC des données d'économie de la santé, Alecensaro pourrait représenter une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix atténuerait l'incertitude de cette évaluation.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Alecensaro devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 36 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules ALK positif?

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer au Canada. Le CPNPC représente environ 88 % des cas de cancer du poumon au Canada. Les patients atteints d'un CPNPC ALK positif (c.-à-d. tumeurs exprimant un réarrangement du gène *ALK*) présentent un risque plus élevé de propagation du cancer au cerveau ou à la moelle spinale que les patients atteints d'un CPNPC ALK négatif.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules ALK positif

Il est nécessaire de disposer après la résection tumorale d'un traitement efficace qui peut prolonger la survie et retarder la récurrence de la maladie, et qui est moins toxique que la chimiothérapie.

Combien coûte Alecensaro?

Le traitement par Alecensaro devrait coûter environ 9 918 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux recommande le remboursement de l'alectinib comme traitement d'appoint, après une résection tumorale, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA (selon la 7^e édition du *Cancer Staging Manual* de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III en mode ouvert (ALINA) montre que le traitement d'appoint par l'alectinib procure un avantage clinique supplémentaire au regard du paramètre d'évaluation principal (la survie sans maladie [SSM]) comparativement à la chimiothérapie d'appoint à base de sels de platine chez les adultes ayant subi une résection complète du CPNPC ALK positif de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIA (selon la classification de l'AJCC, 7^e édition), confirmé à l'examen histologique. À la date de fin de la collecte des données, la SSM médiane, selon l'évaluation du chercheur, n'a pas été atteinte dans le groupe de l'alectinib alors qu'elle est de 41,3 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 28,5 mois à non évaluable [NE]) dans le groupe de la chimiothérapie, et le rapport des risques instantanés (RRI) stratifié est de 0,24 (IC à 95 % de 0,13 à 0,43; $P < 0,0001$). La différence quant à la probabilité de survie sans maladie entre l'alectinib et la chimiothérapie est [REDACTED] à 2 ans et [REDACTED] à 4 ans. Ces résultats concordent avec l'analyse de sensibilité de la SSM menée par examen central indépendant en insu (ECII). De plus, il y a un bénéfice sur le plan de la SSM au système nerveux central (SNC) selon l'évaluation du chercheur. La SSM au SNC médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes, mais le RRI stratifié est de 0,22 (IC à 95 % de 0,08 à 0,58) à l'avantage de l'alectinib. La différence entre les groupes quant à la probabilité de SSM au SNC est [REDACTED] à 2 ans et [REDACTED] à 4 ans, à l'avantage de l'alectinib.

Les patients souhaitent avoir accès à des traitements qui prolongent la vie, empêchent ou retardent la récurrence de la maladie, préviennent les métastases au cerveau et améliorent la qualité de vie. Le CEEP conclut que l'alectinib pourrait répondre à certains de ces besoins, comme l'amélioration de la SSM et de la SSM au SNC. Le CEEP ne sait pas avec certitude si l'alectinib prolongerait la survie globale (SG) puisqu'il n'y avait eu que 2 décès (1,5 %) dans le groupe de l'alectinib et 4 décès (3,1 %) dans le groupe de la chimiothérapie à la date de fin de la collecte des données (suivi médian de 27,8 mois; [REDACTED]).

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour l'alectinib et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'alectinib est de 37 154 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la chimiothérapie à base de sels de platine. En raison des limites associées à l'approche de modélisation inflexible du promoteur, les résultats de cette analyse sont considérés comme hautement incertains. Le CEEP évalue des scénarios en fonction

de diverses hypothèses concernant les effets à long terme du traitement, qui génèrent des estimations de RCED allant de 7 988 \$ à 107 457 \$ l'AVAQ gagnée. L'alectinib pourrait être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez l'adulte atteint d'un CPNPC ALK positif de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIA (selon la classification de l'AJCC, 7^e édition) et ayant subi une résection tumorale complète. Une réduction du prix diminuerait l'incertitude associée à cette recommandation.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'alectinib est remboursé chez les adultes atteints de CPNPC ALK positif de stade IB (tumeur de 4 cm ou plus) à IIIA (selon la classification de l'AJCC, 7 ^e édition) ayant subi une résection chirurgicale tumorale.	L'essai ALINA montre que le traitement d'appoint par l'alectinib procure un avantage clinique comparativement à la chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients présentant ces caractéristiques.	Le CEEP reconnaît que, bien que l'indication approuvée par Santé Canada se fonde sur la 7 ^e édition de la classification de l'AJCC, c'est la 8 ^e édition qui est en vigueur dans la pratique clinique au Canada. D'après l'opinion des cliniciens experts et les observations du promoteur, les patients atteints d'une maladie de stade II ou III selon la 8 ^e édition du système de classification devraient être admissibles. Bien que les patients atteints d'une maladie de stade IB (8 ^e édition du système de classification) soient inclus dans l'essai ALINA, les données probantes se fondent sur les résultats de 9 patients. Ainsi, le CEEP est d'avis que l'admissibilité des patients atteints d'une maladie de stade IB (8 ^e édition du système de classification) dont la taille de la tumeur est de 4 cm doit être envisagée.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai ALINA porte sur des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	D'après les cliniciens experts, certaines personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.
Arrêt du traitement		
3. Le remboursement cesse dans les éventualités suivantes : 3.1. récurrence de la maladie; 3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables; 3.3. fin d'une période de traitement de deux ans.	Dans l'essai ALINA, le traitement par l'alectinib est poursuivi jusqu'à la fin de la période de traitement de 24 mois, la récurrence de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, le retrait du consentement ou le décès, selon la première de ces éventualités.	—
Prescription		
4. L'alectinib est prescrit par une personne clinique possédant une expertise dans le traitement du CPNPC.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement soit prescrit aux personnes chez qui il est approprié et que les effets	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	indésirables soient maîtrisés de façon optimale et rapide.	
Prix		
5. Le prix est réduit.	Le Comité remarque que même si l'analyse économique laisse entendre que l'alectinib pourrait être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, cette conclusion est entachée d'une forte incertitude en raison de plusieurs hypothèses importantes. Les principales sources d'incertitude sont les hypothèses concernant les effets du traitement à long terme, la diminution de l'effet du traitement et le potentiel de guérison chez les patients en état de survie sans maladie. Il n'y a pas de données probantes pour appuyer catégoriquement ces hypothèses. Le degré d'incertitude n'a pas pu être pleinement abordé dans l'analyse économique en raison de la structure inflexible du modèle soumis par le promoteur. Dans ce contexte, une baisse du prix de l'alectinib réduirait l'incertitude entourant son rapport cout/efficacité.	—

AJCC = American Joint Committee on Cancer; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- **Survie globale** : Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements pouvant prolonger la survie; cependant, le CEEP n'est pas en mesure de conclure de façon catégorique que le traitement d'appoint par l'alectinib répondrait à ce besoin en raison de l'incertitude liée aux résultats en matière de SG découlant du petit nombre de décès survenus durant la période de suivi. Il convient de noter que l'alectinib est indiqué dans le traitement du CPNPC ALK positif de stade précoce; par conséquent, il est peu probable que des données matures sur la SG soient disponibles dans ce contexte, et des paramètres comme la SSM et la SSM au SNC sont considérés comme étant d'importance clinique.
- **Qualité de vie liée à la santé** : Les patients font valoir un besoin de traitements efficaces qui améliorent la qualité de vie. Dans l'essai ALINA, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée au moyen d'un outil de mesure des résultats générique, le questionnaire sur la santé SF-36 v2 (pour *Short Form 36 items version 2*), qui pourrait ne pas bien refléter les paramètres propres au CPNPC. Selon les résultats de l'essai ALINA, comparativement à la chimiothérapie d'appoint, l'alectinib pourrait améliorer le score global de la composante de l'état mental du SF-36 v2, mais les données probantes sur le score global de la composante de l'état physique sont incertaines. De plus, la

certitude des données probantes est considérée comme faible pour l'amélioration du score global de l'état mental et comme très faible pour le score global de l'état physique.

- **Effets secondaires** : Le CEEP discute du profil d'innocuité de l'alectinib et note que le traitement ne semble pas associé à un profil de toxicité plus favorable que la chimiothérapie, mais est plutôt associé à un profil de toxicité différent qui concorde avec les attentes d'après le mode d'action du médicament. Le CEEP conclut que ces événements indésirables sont attendus, et que les effets secondaires peuvent être maîtrisés.
- **Éléments à considérer concernant le dépistage** : Le CEEP discute de l'exigence relative au dépistage du réarrangement du gène *ALK* au moment de déterminer l'admissibilité à l'alectinib. Globalement, on ne s'attend pas à ce que ce soit un obstacle à la mise en œuvre puisque le dépistage réflexe du réarrangement du gène *ALK* au diagnostic du CPNPC fait partie des pratiques courantes recommandées au Canada. De plus, les cliniciens experts consultés par l'équipe d'examen notent que le dépistage du réarrangement du gène *ALK* après l'intervention chirurgicale fait actuellement partie des pratiques en vigueur en contexte de CPNPC. Le délai d'attente pour le test de dépistage est estimé à entre deux et quatre semaines. En consultation avec les cliniciens experts, le CEEP convient que les patients devraient être admissibles à l'alectinib même s'ils ont commencé une chimiothérapie en attendant les résultats du dépistage du réarrangement du gène *ALK*.
- **Analyse économique** : Le rapport cout/efficacité de l'alectinib est sensible aux hypothèses concernant les effets à long terme du traitement. Puisque les données de l'essai portent sur une période limitée, le CEEP souligne l'importance d'explorer diverses hypothèses concernant l'effet à long terme de l'alectinib sur les taux d'événements après l'arrêt du traitement. Pour aborder cette situation, le CEEP évalue deux analyses de cas : la première suppose l'absence de diminution de l'effet du traitement, insinuant une efficacité relative indéfinie, et la seconde suppose une diminution de l'effet du traitement après 24 mois. Ces analyses produisent une vaste fourchette d'estimations du RCED, soit de 7 988 \$ à 107 457 \$ l'AVAQ gagnée, ce qui reflète la variabilité associée à ces hypothèses. Bien que l'estimation du RCED dans le scénario de référence demeure inférieure au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, les résultats des analyses de cas portent à croire qu'une réduction de prix est nécessaire.
- **Inflexibilité du modèle économique soumis, qui introduit un degré élevé d'incertitude** : Le CEEP soulève des réserves au sujet de l'approche de modélisation inflexible utilisée par le promoteur, particulièrement l'exclusion de distributions paramétriques ajustées de manière indépendante pour extrapoler la SSM à long terme. Le promoteur n'a pas donné suite aux demandes de CDA-AMC de modifier le modèle. Les réserves à l'égard de l'approche de modélisation, en plus de l'incertitude associée à l'efficacité clinique comparative à long terme, mènent à une incertitude quant à l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel de l'alectinib. D'après les données probantes cliniques fournies, l'alectinib pourrait être rentable au prix courant soumis par le promoteur. Cependant, les examinateurs n'ont pas pu vérifier les résultats dans leur intégralité. Le Comité souligne qu'une réduction du prix diminuerait en partie l'incertitude non résolue découlant de l'inflexibilité de l'approche de modélisation du promoteur.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 11 septembre 2024

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.