

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet du brigatinib (Alunbrig) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique**

Médicament	brigatinib (Alunbrig)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou localement avancé (incurable) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) chez l'adulte n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK.
Demandeur	Takeda Canada
Fabricant	Takeda Canada
Date de l'avis de conformité	Le 3 mars 2021
Date de présentation de la demande	Le 30 septembre 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 1 ^{er} avril 2021
Parution de la recommandation finale	Le 21 avril 2021

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

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le brigatinib coûte 336,96 \$ le comprimé de 90 mg ou de 180 mg. À la dose recommandée de 90 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours, puis de 180 mg par voie orale une fois par jour en continu, le brigatinib coûte 9 434,88 \$ par cycle de 28 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du brigatinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou localement avancé (incurable) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif) chez l'adulte n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK, sous réserve des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable; • le cout du traitement par le brigatinib pour les régimes d'assurance médicaments publics ne devrait pas dépasser celui de l'alectinib, actuellement remboursé dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez le patient n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK. <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel, et le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le brigatinib offre un bénéfice clinique net par rapport au crizotinib. L'évaluation de ce bénéfice clinique net repose sur l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans progression (SSP), sur l'amélioration cliniquement importante de la réponse intracrânienne et de la SSP intracrânienne chez les patients présentant des métastases du système nerveux central (SNC) avant le début du traitement, sur un profil de toxicité gérable et sur l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV). Néanmoins, vu le manque de données comparatives directes ou indirectes fiables, le Comité n'a pas été en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité du brigatinib par rapport à l'alectinib, l'option thérapeutique pertinente au Canada.</p> <p>Le Comité conclut aussi que le brigatinib correspond aux valeurs des patients en ce qu'il permet la prise en charge des symptômes et de la maladie chez les patients présentant des métastases du SNC, réduit les symptômes de la maladie, retarde la progression de la maladie, offre un traitement durable, permet le maintien de la QV, a des effets secondaires gérables, et offre une autre option thérapeutique qui s'administre facilement par voie orale.</p> <p>Le CEEP conclut que le rapport cout/efficacité du brigatinib au prix soumis n'est pas acceptable si on le compare avec le crizotinib. Il n'est toutefois pas en mesure de se prononcer sur le rapport cout/efficacité du brigatinib par rapport à l'alectinib en raison des limites dans la comparaison de traitements indirecte. Les estimations dépendaient des présomptions quant à l'efficacité du brigatinib par rapport à l'alectinib et à la durée du traitement. La réanalyse de l'analyse de l'impact budgétaire du promoteur réalisée par l'ACMTS laisse croire que l'impact budgétaire de l'introduction du brigatinib sur le marché est relativement faible, mais qu'il a été sous-estimé.</p>
--	--

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire**

Comme le CEEP constate que le brigatinib pourrait procurer un bénéfice clinique net par rapport au crizotinib, il conseille aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer son rapport cout/efficacité. Une réduction du prix du brigatinib serait nécessaire pour amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable et diminuer l'impact budgétaire prévu.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Au Canada, pour l'année 2020, on estime que 29 800 personnes recevront un diagnostic de cancer du poumon, et que 21 200 personnes décéderont de cette maladie. Le cancer du poumon non à petites cellules représente environ 85 % de tous les cas de cancer du poumon. La majorité des patients atteints d'un CPNPC reçoivent leur diagnostic à un stade avancé, et on estime à 25 % le taux relatif de survie globale (SG) à cinq ans. Au pays, environ 2,5 % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde ont un cancer ALK positif. Les métastases du SNC sont courantes dans les cas de cancer du poumon ALK positif : on les retrouve chez jusqu'à 30 % des patients lors du diagnostic, et elles se développent chez plus de 50 % des patients traités d'abord par l'administration de crizotinib. En 2018, l'alectinib a fait l'objet d'une recommandation de remboursement conditionnelle du CEEP comme traitement de première intention du CPNPC métastatique ou localement avancé ALK positif. Ce médicament a remplacé le crizotinib comme traitement de référence et est l'inhibiteur de l'ALK de première intention le plus utilisé. Il est présentement remboursé par la plupart des provinces. Le CEEP et le groupe d'orientation clinique (GOC) de l'ACMTS sont d'avis qu'il existe un besoin continu dans cette population de patients pour de nouveaux traitements qui augmentent la durée de survie, qui sont efficaces dans la prise en charge des métastases du SNC et qui offrent une autre option thérapeutique.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai multinational randomisé ouvert de phase III (ALTA-1L) s'intéressant à l'efficacité et à l'innocuité du brigatinib par rapport à celles du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC ALK positif n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK. Il considère que l'amélioration de la SSP, le principal critère d'évaluation de l'essai, était statistiquement significative et cliniquement importante en faveur du brigatinib. L'amélioration de critères d'évaluation secondaires importants, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, montre une tendance marquée et cliniquement importante dans l'amélioration de la réponse intracrânienne et de la SSP intracrânienne chez les patients présentant des métastases du SNC au début de l'essai. Les données sur la SG (un critère d'évaluation secondaire important) ne sont pas prêtes pour le moment (la SG médiane n'a pas été atteinte dans les différents groupes) et pourraient être confondues par le fort taux de passage du groupe crizotinib au groupe brigatinib. En l'absence de données sur la SG, le Comité a discuté de l'importance clinique de la SSP chez les patients atteints d'un CNPNC ALK positif. Il est d'accord avec le GOC et les cliniciens inscrits ayant soumis des commentaires : la SSP est un critère d'évaluation établi permettant d'orienter le choix du traitement dans ce contexte. Le retardement de la progression de la maladie et la prise en charge des métastases du SNC sont des critères d'évaluation cliniquement pertinents puisque ces événements sont associés à un plus important fardeau des symptômes, à la détérioration de la QV et à une durée de survie plus courte. Dans l'ensemble, le CEEP estime que les améliorations à la SSP observées dans l'essai ont une importance clinique pour les patients atteints de cette maladie incurable.

Le CEEP a délibéré sur l'innocuité du brigatinib et observé que presque tous les patients de l'essai ont connu au moins un effet indésirable apparu pendant le traitement (EIAT), quel qu'en soit le grade. Les EIAT de tout grade les plus fréquents dans le groupe brigatinib étaient l'augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang, la toux, l'hypertension et le prurit. Dans le groupe crizotinib, on parlait plutôt d'œdème périphérique, de nausées, de constipation et de vomissements. Le Comité a noté que plus d'effets indésirables de grade 3 ou supérieur se sont produits dans le groupe brigatinib, effets pour la plupart attribuables à l'augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Le groupe brigatinib a connu un nombre plus important d'EIAT nécessitant l'interruption du traitement ou la réduction de la dose, mais l'arrêt complet du traitement était assez rare. Dans l'ensemble, le CEEP, le GOC et les cliniciens inscrits s'entendent pour dire que le profil toxicologique du brigatinib est acceptable et maîtrisable.

Les membres du CEEP ont discuté des données disponibles sur les résultats rapportés par les patients dans l'essai ALTA-1L et noté que les résultats indiquaient une tendance à des améliorations plus importantes dans le groupe brigatinib que dans le groupe crizotinib, et que le brigatinib semble aussi allonger le temps écoulé avant la détérioration de l'état de santé. Malgré tout, en raison de la nature ouverte de l'essai, de la nature exploratoire des analyses et de la diminution graduelle du nombre de patients répondant aux évaluations, les résultats sont incertains. Il a aussi été noté que l'évaluation du temps écoulé avant l'aggravation de la dyspnée était difficile à interpréter puisque cette analyse a été incluse dans un amendement au protocole et n'a pas été appliquée à tous les patients de l'essai. Le Comité conclut que, en général, le brigatinib semble favoriser le maintien de la QV comparativement au crizotinib.

Le CEEP a aussi noté que l'essai ALTA-1L comparait le brigatinib et le crizotinib, mais que c'est l'alectinib qui est présentement la norme de soins et l'inhibiteur de l'ALK le plus utilisé comme traitement de première intention dans la pratique clinique au Canada. Le crizotinib et l'alectinib sont présentement remboursés dans la plupart des provinces. En l'absence d'une comparaison directe du brigatinib et de l'alectinib, le Comité a utilisé les comparaisons de traitements indirectes (CTI) fournies par le promoteur sur l'efficacité du brigatinib par rapport à l'alectinib. Les résultats des CTI ne dénotent aucune différence entre le brigatinib et l'alectinib quant à la SG, au taux de réponse objective (TRO), à la SSP et à la durée de la réponse (DR). En outre, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a déniché deux CTI publiées qui semblent aussi montrer une absence de différences entre le brigatinib et l'alectinib pour la SG et la SSP. Le Comité reconnaît toutefois les limites relevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS et partage les réserves soulevées par celle-ci quant à l'hétérogénéité dans la conception et les populations des études et quant à l'incapacité d'ajuster pour tous les facteurs confondants et variables pronostiques possibles dans la comparaison indirecte ajustée par appariement. Ainsi, le CEEP, le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS sont d'avis que l'ampleur de l'incertitude dans les analyses ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité du brigatinib par rapport à l'alectinib.

En résumé, le CEEP conclut qu'en comparaison avec le crizotinib, le brigatinib offre un bénéfice clinique net se manifestant par des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la SSP, des améliorations cliniquement importantes de la réponse intracrânienne et de la SSP intracrânienne chez les patients présentant des métastases du SNC avant le début du traitement, un profil toxicologique maîtrisable et le maintien de la QV. Néanmoins, en raison du manque de données comparatives directes ou indirectes fiables, le CEEP n'a pas été en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité relatives du brigatinib par rapport à l'alectinib, l'option thérapeutique pertinente.

Le CEEP s'est penché sur les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients portant sur le brigatinib et note que les principaux éléments préoccupants pour le CNPNC ALK positif sont l'agressivité de la maladie, le faible taux de survie et la présence de métastases au cerveau, qui ont des effets débilissants pour le patient et qui entraînent un mauvais pronostic et un mauvais taux de survie. Le groupe de patients a aussi rappelé le besoin d'options thérapeutiques permettant de traiter efficacement la maladie systémique et les métastases du SNC pour réduire la nécessité d'autres traitements qui ont des effets secondaires cognitifs néfastes. Quelques patients qui ont reçu le brigatinib ont rapporté qu'il a permis de contrôler leur cancer, qu'il était efficace pour le traitement de la maladie systémique et des métastases du SNC, qu'il a réduit la taille de leurs tumeurs et qu'il leur a permis de mener une vie productive et bien remplie. La durabilité du traitement par brigatinib en parallèle avec le maintien d'une bonne QV a aussi été mentionnée par les patients. Les effets secondaires courants du brigatinib sont la fatigue, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales et les douleurs musculaires et articulaires. Le CEEP estime que les bénéfices du brigatinib surpassent les risques potentiels des effets secondaires, et conclut que son utilisation répond aux valeurs des patients en ce qu'il permet la prise en charge des symptômes et de la maladie chez les patients présentant des métastases du SNC, réduit les symptômes de la maladie, retarde la progression de la maladie, offre un traitement durable, permet le maintien de la QV, a des effets secondaires gérables, et offre une autre option thérapeutique qui s'administre facilement par voie orale. Le CEEP mentionne toutefois que, dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments oraux ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux intraveineux.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du brigatinib par rapport aux traitements comparateurs, l'alectinib et le crizotinib. En raison des problèmes relevés dans la comparaison indirecte ajustée par appariement du promoteur, les estimations de l'efficacité différentielle ont été guidées par des estimations tirées d'une métaanalyse en réseau publiée. Le Comité a noté que, bien que l'analyse pharmacoéconomique réalisée à l'aide de ces dernières estimations semble indiquer que le brigatinib serait dominé par l'alectinib (ce dernier étant moins coûteux et plus efficace), les données disponibles n'étaient pas assez fiables pour conclure à l'infériorité du brigatinib. Le CEEP conclut donc que, en raison de l'importante incertitude dans l'efficacité clinique comparée des deux médicaments, le prix du brigatinib ne devrait pas dépasser celui de l'alectinib. Il a aussi noté que les données disponibles et le modèle pharmacoéconomique du promoteur comportaient des limites quant à la définition de la durée du traitement pour l'alectinib. Ces limites contribuent à l'incertitude entourant l'ampleur de la réduction de prix nécessaire pour que le prix du brigatinib ne dépasse pas celui de l'alectinib.

Le CEEP a aussi discuté de l'analyse de l'impact budgétaire et noté qu'il y avait probablement sous-estimation du scénario de référence du promoteur. En raison de la petite taille de la population et de la présence d'un médicament comparable efficace remboursé, l'impact budgétaire anticipé sera probablement faible et il le sera encore plus avec une réduction de prix appropriée.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de deux groupes de cliniciens inscrits : 3 cliniciens d'Action Cancer Ontario (ACO) de Santé Ontario, et 13 cliniciens de CPC;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, CPC;
- deux groupes de cliniciens, CPC et ACO;
- le GCP;
- le promoteur, Takeda Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du brigatinib dans le traitement du CPNPC ALK positif métastatique ou localement avancé (incurable) exprimant la kinase du lymphome anaplasique chez l'adulte n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK, sous réserve des conditions suivantes :

- amener le rapport coût/efficacité à un degré acceptable;
- le coût du traitement par le brigatinib pour les régimes d'assurance médicaments publics ne devrait pas dépasser celui de l'alectinib, actuellement remboursé dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez le patient n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le groupe de défense des intérêts des patients, les groupes de cliniciens inscrits, le GCP et le promoteur appuient la recommandation initiale.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du brigatinib en monothérapie dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique ou localement avancé ALK positif chez le patient adulte.

Étude retenue : un essai multinational randomisé de phase III en cours (ALTA-1L)

La revue systématique de l'ACMTS portait sur un essai clinique randomisé (ECR; ALTA-1L) évaluant l'efficacité et l'innocuité du brigatinib par rapport au crizotinib dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé ALK positif chez des patients qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK.

Au total, 275 patients ont été répartis aléatoirement dans un ratio de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le brigatinib (n = 137) et l'autre, le crizotinib (n = 138). Les groupes ont été stratifiés selon la présence de métastases au cerveau au début de l'essai et selon la présence d'une chimiothérapie antérieure pour une maladie métastatique ou localement avancée. Les patients du groupe brigatinib recevaient une dose orale de 90 mg une fois par jour pendant sept jours, puis une dose orale de 180 mg une fois par jour en continu. Les patients du groupe crizotinib recevaient une dose orale de 250 mg deux fois par jour. Après la progression de la maladie, les patients du groupe brigatinib pouvaient continuer le traitement à l'étude si, selon le chercheur principal, ils en tiraient toujours un bénéfice clinique, et les patients du groupe crizotinib pouvaient passer au traitement par brigatinib à la discrétion du chercheur.

La durée médiane de traitement était de 24,3 mois pour le brigatinib et de 8,4 mois pour le crizotinib. L'intensité médiane de la dose était de 163,83 mg par jour pour le brigatinib et de 495,64 mg par jour pour le crizotinib. L'intensité médiane relative de la dose était de 96,89 % dans le groupe brigatinib et de 99,12 % dans le groupe crizotinib.

Les patients admissibles étaient atteints d'un CPNPC ALK positif de stade IIIB ou IV, présentaient au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides), n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK, avaient reçu au plus un traitement de chimiothérapie systémique, et avaient un indice fonctionnel de 2 ou moins selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Les patients pouvaient présenter des métastases au cerveau au début de l'essai, à condition qu'elles soient asymptomatiques. Les patients qui avaient déjà reçu un traitement anticancéreux expérimental, un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ou plus d'un traitement anticancéreux systémique ont été exclus.

Population étudiée : âge médian de 59 ans, bon équilibre des caractéristiques de base

En général, la distribution des caractéristiques de base entre les groupes de traitement était bien équilibrée. L'âge médian des patients était de 59 ans, pour une étendue de 27 à 89 ans. La majorité des patients étaient des femmes (55 %), d'origine non asiatique (61 %), n'avaient jamais fumé (58 %) et avaient un indice ECOG de 0 ou 1 (96 %). La plupart des patients non asiatiques étaient blancs (97 %). La plupart des patients étaient atteints d'une maladie métastatique (93 %) et de type adénocarcinome (96 %). En tout, 27 % des patients (n = 81) avaient déjà reçu un traitement de chimiothérapie – chimiothérapie adjuvante (7 %), chimiothérapie néoadjuvante (3 %), chimiothérapie pour une maladie métastatique ou avancée (22 %) ou autre chimiothérapie (1 %) – à leur inscription à l'essai. Environ 27 % des patients avaient déjà subi une radiothérapie (24 % dans le groupe brigatinib et 29 % dans le groupe crizotinib). Selon les évaluations réalisées par le chercheur principal, 29 % des patients présentaient des métastases au cerveau au début de l'essai. Environ 13 % des patients avaient reçu une radiothérapie au cerveau.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative de la SSP en faveur du brigatinib

Le critère d'évaluation principal de l'essai ALTA-1L était la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI). Les critères d'évaluation secondaires d'importance étaient le TRO, le TRO intracrânien et la SSP intracrânienne, tous trois déterminés par le CEI, ainsi que la SG. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la DR et le taux de contrôle de la maladie déterminés par le CEI, ainsi que les résultats rapportés par les patients et l'innocuité.

À la première analyse intermédiaire (date de collecte des données : 19 février 2018), le temps de suivi médian était de 11,0 mois dans le groupe brigatinib et de 9,3 mois dans le groupe crizotinib. La SSP médiane évaluée par le CEI n'a pas été atteinte (non atteinte; NA) dans le premier groupe et était de 9,8 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,0 à 12,9 mois) dans le groupe crizotinib. En comparaison avec le crizotinib, le brigatinib était associé à une amélioration statistiquement significative la SSP évaluée par le CEI (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,49; IC à 95 % de 0,33 à 0,74; $p < 0,001$).

Le TRO confirmé par le CEI était de 71 % (IC à 95 % de 62 % à 78 %) dans le groupe brigatinib, contre 60 % (IC à 95 % de 51 % à 68 %) dans le groupe crizotinib (rapport de cotes [RC] : 1,59; IC à 95 % de 0,96 à 2,62; $p = 0,0678$). Bien que les résultats laissent entrevoir une tendance en faveur du brigatinib, ils ne sont pas statistiquement significatifs ($p = 0,0678$). La DR médiane était non atteinte (IC à 95 % de NA à NA) dans le groupe brigatinib et elle était de 11,1 mois (IC à 95 % de 9,2 à NA) dans le groupe crizotinib.

Le TRO intracrânien confirmé par le CEI chez les patients présentant des métastases au cerveau au début de l'essai était de 67 % (n = 29) dans le groupe brigatinib et de 17 % (n = 8) dans le groupe crizotinib (RC : 13,00; IC à 95 % de 4,38 à 38,61). La SSP intracrânienne médiane dans la population en intention de traiter était non atteinte (IC à 95 % de NA à NA) dans le groupe brigatinib et non atteinte (IC à 95 % de 11,07 à NA) dans le groupe crizotinib (RRI : 0,415; IC à 95 % de 0,24 à 0,70).

Les données sur la SG n'étaient pas prêtes; la SG médiane était non atteinte dans les deux groupes. À la première analyse intermédiaire, 12 % des patients du groupe brigatinib (n = 17) et 12 % des patients du groupe crizotinib (n = 17) étaient décédés.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (date de collecte de données : 28 juillet 2019), le temps de suivi médian des patients du groupe brigatinib et du groupe crizotinib était de 24,9 mois et de 15,2 mois, respectivement. La SSP médiane évaluée par le CEI était de 24,0 mois (IC à 95 % de 18,5 mois à NA) dans le premier groupe, et de 11,0 mois (IC à 95 % de 9,2 à 12,9 mois) dans le second groupe. Comme lors de la première analyse intermédiaire, le brigatinib était associé à une amélioration de la SSP par rapport au crizotinib (RRI : 0,49; IC à 95 % de 0,35 à 0,68).

Le TRO confirmé par le CEI était de 74 % (IC à 95 % de 66 % à 81 %) dans le groupe brigatinib et de 62 % (IC à 95 % de 53 % à 70 %) dans le groupe crizotinib (RC : 1,73; IC à 95 % de 1,04 à 2,88). La DR médiane était non atteinte dans le groupe brigatinib (IC à 95 % de 19,4 mois à NA) contre 13,8 mois dans le groupe crizotinib (IC à 95 % de 9,3 à 20,8 mois).

Le TRO intracrânien confirmé par le CEI chez les patients présentant des métastases au cerveau au début de l'essai était de 66 % (IC à 95 % de 51 % à 70 %) dans le groupe brigatinib, contre 16 % (IC à 95 % de 7 % à 30 %) dans le groupe crizotinib (RC : 11,75;

IC à 95 % de 4,19 à 32,91). La SSP intracrânienne médiane dans la population en intention de traiter était de 32,3 mois (IC à 95 % de 29,5 mois à NA) dans le groupe brigatinib et de 24,0 mois (IC à 95 % de 12,9 mois à NA) dans le groupe crizotinib (RRI : 0,45; IC à 95 % de 0,29 à 0,69).

Les données sur la SG n'étaient pas prêtes; la SG médiane était non atteinte dans les deux groupes. Lors de la deuxième analyse intermédiaire, 70 décès avaient été rapportés : 33 patients du groupe brigatinib (24 %) étaient décédés, contre 27 patients du groupe crizotinib (27 %).

Résultats rapportés par les patients : généralement, le brigatinib permettait le maintien de la QV par rapport au crizotinib

Dans l'essai ALTA-1L, les données sur les résultats rapportés par les patients ont été recueillies à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie (QLQ-C30, version 3.0) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC) et du module sur le cancer du poumon de l'OERTC (QLQ-LC13, version 3.0). Le questionnaire QLQ-LC13 a été ajouté à l'essai dans l'amendement au protocole 1, et seulement les patients inscrits après l'amendement ont été inclus dans l'analyse. Les questionnaires ont été remplis au jour 1 de chaque cycle de quatre semaines pendant le traitement, à la fin du traitement, et 30 jours après la dernière dose. Les analyses des résultats rapportés par les patients n'ont pas été incluses dans la hiérarchie de tests, et n'ont donc pas été ajustées pour les erreurs de première espèce.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire, l'adhésion globale au questionnaire QLQ-C30 pour l'ensemble des moments auxquels il devait être rempli était de 98 % dans le groupe brigatinib et de 97 % dans le groupe crizotinib. En appliquant la méthode des moindres carrés aux moyennes des changements à l'échelle sur l'état de santé global et la qualité de vie du QLQ-C30 par rapport au moment de référence, une tendance a été constatée : les améliorations étaient plus importantes dans le groupe brigatinib que dans le groupe crizotinib, pour une variation de la différence moyenne entre les deux groupes par rapport au moment de référence de 3,1 (IC à 95 % de -0,8 à 7,0). Une autre tendance indiquait que le brigatinib donnait de meilleurs résultats que le crizotinib pour la plupart des échelles sur le fonctionnement et les symptômes du QLQ-C30 : 44 % des patients (n = 57) du groupe brigatinib et 53 % des patients (n = 70) du groupe crizotinib ont vu leur score à l'échelle de l'état de santé global et la qualité de vie descendre de 10 points ou plus. Ces résultats suggèrent que le brigatinib allonge la durée médiane avant la détérioration de l'état, comparativement au crizotinib; cette durée médiane était de 26,7 mois (IC à 95 % de 8,3 mois à NA) et de 8,3 mois (IC à 95 % de 5,7 à 13,5 mois), respectivement (RRI : 0,70; IC à 95 % de 0,49 à 1,00; $p = 0,049$). En outre, le brigatinib allongeait le temps avant la détérioration de l'état par rapport au crizotinib pour la plupart des sous-échelles du QLQ-C30. Lors de la deuxième analyse intermédiaire, 60 % des patients (n = 79) du groupe brigatinib et 63 % des patients (n = 83) du groupe crizotinib avaient connu une amélioration de 10 points ou plus à l'échelle sur l'état de santé global et la qualité de vie. Parmi ces patients, la durée médiane de l'amélioration était non atteinte dans le groupe brigatinib et était de 12,0 mois (IC à 95 % de 7,7 à 17,5 mois) dans le groupe crizotinib (RRI : 0,27; IC à 95 % de 0,14 à 0,49; $p < 0,0001$).

Au total, 141 patients (51 %) ont été inclus dans l'analyse du questionnaire QLQ-LC13 de l'OERTC (63 patients dans le groupe brigatinib [46 %] et 78 patients dans le groupe crizotinib [57 %]). L'adhésion globale était de 98 % dans le premier groupe et de 95 % dans le second. Le pourcentage de patients ayant connu une aggravation de la dyspnée (définie comme un déclin de 50 % par rapport à la valeur initiale) était plus élevé dans le groupe crizotinib que dans le groupe brigatinib (33 % c. 22 %; RRI : 0,54; IC à 95 % de 0,28 à 1,04; $p = 0,0658$). Le temps médian avant l'aggravation de la dyspnée était plus long dans le groupe brigatinib que dans le groupe crizotinib (RRI : 0,54; IC à 95 % de 0,28 à 1,04).

En raison de la nature ouverte de l'essai, de la nature exploratoire des analyses et de la diminution graduelle du nombre de patients remplissant les évaluations, les résultats étaient incertains. L'évaluation du temps avant l'aggravation de la dyspnée était difficile à interpréter, puisque cette analyse a été ajoutée lors d'un amendement au protocole et ne représente pas les données sur tous les patients ayant participé à l'essai.

Limites : absence de données comparatives directes par rapport à l'alectinib

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a résumé et évalué de manière critique les CTI fournies par le promoteur comparant l'efficacité du brigatinib, de l'alectinib et du céritinib. Le céritinib n'est pas un comparateur pertinent pour le présent examen, puisqu'il ne s'agit pas d'une option remboursée et qu'il n'a pas été évalué par le CEEP pour cette indication. Les résultats des CTI indiquent qu'il n'y aurait aucune différence entre le brigatinib et l'alectinib pour la SG, le TRO, la SSP et la DR. De plus, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a repéré deux CTI publiées (Elliott et coll. [2020] et Ando et coll. [2020]), qui semblent aussi indiquer une absence de différences entre les deux médicaments pour ce qui est de la SG (Ando et coll. n'ont pas rapporté la SG) et de la SSP. La CTI d'Ando et coll. (2020) indique aussi qu'il n'y a pas de différence entre les médicaments pour les effets indésirables de grade 3 à 5.

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS a relevé plusieurs limites dans les CTI fournies par le promoteur, notamment concernant l'hétérogénéité de la conception des études et des populations, l'incapacité à tenir compte de tous les facteurs confondants et de toutes les variables pronostiques possibles dans la comparaison indirecte ajustée par appariement, et la réalisation des analyses par un groupe de consultants embauché par le promoteur, ce qui introduit un possible conflit d'intérêts. Les limites ciblées dans les CTI publiées comprenaient le manque d'ECR sur les inhibiteurs de l'ALK dans le traitement du CPNPC et l'hétérogénéité de la conception des études et des populations étudiées, qui ne pouvaient être ajustées en raison de l'absence de données individuelles sur les patients. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'AMCTS conclut qu'en raison des limites relevées dans les CTI, une incertitude persiste quant à l'efficacité comparée du brigatinib et de l'alectinib.

Innocuité : profil toxicologique gérable

Dans l'ensemble, 99,6 % des patients de l'essai ont connu un EIAT, quel qu'en soit le grade. Les effets indésirables les plus souvent rapportés, tous grades confondus, étaient la diarrhée (52 % dans le groupe brigatinib c. 56 % dans le groupe crizotinib), la nausée (30 % c. 58 %), et un taux élevé de créatine phosphokinase dans le sang (46 % c. 17 %). Les effets indésirables de tout grade comparativement plus fréquents dans le groupe brigatinib étaient l'augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang (46 % dans le groupe brigatinib c. 17 % dans le groupe crizotinib), la toux (35 % c. 20 %), l'hypertension (32 % c. 8 %) et le prurit (18 % c. 5 %). Dans le groupe crizotinib, ce sont plutôt d'œdème périphérique (7 % dans le groupe brigatinib c. 45 % dans le groupe crizotinib), la nausée (30 % c. 58 %), la constipation (18 % c. 42 %) et les vomissements (21 % c. 44 %) qui étaient plus fréquents.

Une plus grande proportion de patients du groupe brigatinib a connu des effets indésirables de grade 3 ou supérieur par rapport au groupe crizotinib (73 % c. 61 %, respectivement). Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus rapportés dans le groupe brigatinib étaient l'augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang (24 %), l'augmentation du taux de lipase (14 %) et l'hypertension (12 %). Dans le groupe crizotinib, ce sont l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (10 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (7 %) et l'augmentation du taux de lipase (7 %) qui étaient les plus fréquents.

Il y a eu plus de maladies pulmonaires interstitielles et de pneumonites (apparition précoce et apparition tardive) dans le groupe brigatinib (n = 4; 3 %) que dans le groupe crizotinib (n = 1; 1 %). La maladie pulmonaire interstitielle ou la pneumonite d'apparition précoce sont survenues chez cinq patients traités par brigatinib : quatre patients (2,9 %) du groupe brigatinib dans la phase randomisée et un patient (1,6 %) du groupe crizotinib étant passé au brigatinib.

Chez 66 % des patients du groupe brigatinib et chez 47 % des patients du groupe crizotinib, il a fallu interrompre le traitement en raison d'effets indésirables; chez 38 % et 25 % des patients respectivement, il a fallu réduire la dose en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ont mené à l'arrêt complet du traitement pour 12,5 % des patients du groupe brigatinib et 9 % des patients du groupe crizotinib. Pendant la période de traitement et de suivi, 24 % des patients du premier groupe et 18 % des patients du second groupe sont décédés. La cause la plus courante de ces décès était le cancer (20 % dans le groupe brigatinib c. 14 % dans le groupe crizotinib). On déplore des effets indésirables menant au décès dans les 30 jours de l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude chez 7 % des patients du groupe brigatinib (n = 9) et 7 % des patients du groupe crizotinib (n = 10). Tous les effets indésirables menant au décès ont été jugés sans lien avec le médicament à l'étude.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin continu de nouveaux traitements efficaces

Au Canada, pour l'année 2020, on estime que 29 800 personnes recevront un diagnostic de cancer du poumon, et que 21 200 personnes décéderont de cette maladie. Le cancer du poumon non à petites cellules représente environ 85 % de tous les cas de cancer du poumon. La majorité des patients atteints d'un CPNPC reçoivent leur diagnostic à un stade avancé, et on estime à 25 % le taux relatif de SG à cinq ans. Au pays, environ 2,5 % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde ont un cancer ALK positif. Les métastases du SNC sont courantes dans les cas de cancer du poumon ALK positif : on les retrouve chez jusqu'à 30 % des patients lors du diagnostic, et elles se développent chez plus de 50 % des patients traités d'abord par l'administration de crizotinib. En 2018, l'alectinib a fait l'objet d'une recommandation de remboursement conditionnelle du CEEP comme traitement de première intention du CPNPC métastatique ou localement avancé ALK positif. Ce médicament a remplacé le crizotinib comme traitement de référence et est l'inhibiteur de l'ALK de première intention le plus utilisé. Il est présentement remboursé par la plupart des provinces. Il existe un besoin continu dans cette population de patients pour de nouveaux traitements qui augmentent la durée de survie, qui sont efficaces dans la prise en charge des métastases du SNC et qui offrent une autre option thérapeutique.

Commentaires de cliniciens inscrits : le brigatinib vient s'ajouter aux options thérapeutiques

Deux groupes de cliniciens inscrits ont fourni des commentaires : 3 cliniciens d'ACO de Santé Ontario et 13 cliniciens de CPC. Les deux groupes ont indiqué que le comparateur le plus approprié en traitement de première intention est l'alectinib, et qu'ils prescriraient le brigatinib en première intention à des patients atteints de CPNPC avancé ALK positif. Les cliniciens d'ACO ont indiqué que, parce que l'alectinib est déjà utilisé comme traitement de première intention, le brigatinib serait une option thérapeutique supplémentaire et qu'il n'y a pas de besoin non comblé. Au contraire, les cliniciens de CPC ont indiqué qu'il y a un important besoin

de médicaments ciblant l'ALK à tous les niveaux de traitement, notamment en première intention. Advenant le cas où l'alectinib ne serait pas disponible, il serait bien d'avoir une autre option. Tous les cliniciens avaient déjà travaillé avec le brigatinib. Les cliniciens de CPC ont mentionné qu'en raison de l'utilisation importante et établie de l'alectinib comme traitement de première intention et de son avantage par rapport aux ITK d'ALK de première génération comme le crizotinib et le céritinib, le brigatinib serait probablement utilisé comme traitement de première intention dans des circonstances précises lorsqu'une autre option que le traitement le plus utilisé est préférable ou nécessaire (p. ex., effets toxiques de l'alectinib). Le brigatinib pourrait être préféré en traitement de première intention en raison de son efficacité dans le traitement des métastases au cerveau présentes avant le début du traitement. Ce médicament pourrait toutefois avoir plus d'effets toxiques de grade 3 que l'alectinib. La différence semble surtout liée à un déséquilibre des paramètres biochimiques ayant des effets cliniques incertains, ce qui peut mener à un plus fort taux d'interruption du traitement et de réduction de la dose. Le taux d'arrêt complet du traitement lié aux effets toxiques pour le brigatinib est faible, tout comme pour l'alectinib. Selon les cliniciens, les deux médicaments sont bien tolérés par les patients. Les deux groupes de cliniciens ont indiqué que le dépistage de l'ALK a été normalisé au Canada, et donc que les différentes provinces et différents territoires l'ont adopté dans le dépistage de routine des biomarqueurs pulmonaires.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de CPNPC ALK positif : maladie agressive ayant un faible taux de survie et des effets débilissants en raison des métastases au cerveau

Un groupe de patients, affilié à CPC, a présenté des observations dans le cadre de l'examen du brigatinib dans le traitement du CPNPC ALK positif. Selon ces observations, les principales préoccupations entourant cette maladie comprennent l'agressivité de la maladie, le faible taux de survie et la présence de métastases au cerveau ayant des effets débilissants pour les patients, ce qui nuit au pronostic et à la survie. Le groupe de patients a aussi souligné le besoin d'options thérapeutiques pour traiter efficacement la maladie systémique et les métastases du SNC afin de réduire la nécessité de recourir à d'autres traitements qui ont des effets secondaires cognitifs néfastes. Selon les commentaires reçus, les traitements courants du CPNPC ALK positif sont le crizotinib et l'alectinib, qui permettent aux patients de rester fonctionnels et actifs, d'avoir une bonne QV, de vivre plus longtemps, et d'améliorer leur pronostic et leur taux de survie. Les effets secondaires rapportés pour le crizotinib sont la nausée, les vomissements, la diarrhée, les troubles de la vue, l'œdème et la fatigue. Certains patients ont trouvé les effets secondaires intolérables. Il a été noté que l'alectinib semble être plus efficace et avoir moins d'effets toxiques que le crizotinib. L'alectinib s'est aussi révélé efficace dans le traitement des métastases au cerveau, réduisant ou éliminant la nécessité d'irradiation encéphalique totale. Il est généralement très bien toléré, et ses effets secondaires sont gérables.

Valeurs et attentes des patients par rapport au traitement : efficace dans le traitement des métastases du SNC, amélioration des symptômes et de la SG, bonne QV, effets secondaires maîtrisables, traitement durable, retard dans la progression de la maladie et nouvelle option thérapeutique par voie orale

Deux patients ont indiqué avoir déjà pris du brigatinib en traitement de première intention du CPNPC ALK positif. Le brigatinib a contrôlé le cancer, réduit la taille des tumeurs et permis aux patients de mener une vie productive et bien remplie. Les effets secondaires courants rapportés par les répondants comprenaient la fatigue, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales et les douleurs musculaires et articulaires. La durabilité du traitement par brigatinib en parallèle avec le maintien d'une bonne QV a aussi été soulignée par le groupe de patients. Dans l'ensemble, les patients accordaient de la valeur à de nouveaux traitements du CPNPC ALK positif qui sont efficaces dans le traitement des métastases du SNC, qui améliorent les symptômes et la SG, offrent une bonne QV, ont des effets secondaires maîtrisables, permettent un traitement durable, retardent la progression de la maladie et offrent une nouvelle option thérapeutique administrée par voie orale.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le brigatinib est commercialisé sous forme de comprimés de 90 mg et de 180 mg. La dose recommandée est de 90 mg par jour pour les sept premiers jours, puis, si cette dose est tolérée pendant la première semaine, de 180 mg par jour pour les mois qui suivent. Le traitement par brigatinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Au prix soumis par le promoteur de 336,96 \$ par comprimé, quelle que soit la dose, le coût d'acquisition du médicament est de 336,96 \$ par jour ou de 9 434,88 \$ par cycle de 28 jours.

Le promoteur a soumis une analyse coût-utilité du brigatinib par rapport au crizotinib et à l'alectinib dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé ALK positif chez l'adulte (≥ 18 ans), comme indiqué dans la demande de remboursement. Le modèle de survie partitionnée du promoteur comprenait quatre états de santé : SSP (temps entre la randomisation et le moment où le CEI constate pour la première fois une progression de la tumeur déterminée selon les critères RECIST 1.1, le moment où le patient reçoit une radiothérapie pour traiter des métastases au cerveau ou le décès de toute cause); progression des métastases du SNC; progression ailleurs que dans le SNC; et décès. Le temps passé dans chaque état se fonde sur la modélisation directe des

courbes de SG et de SSP, extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse (30 ans) au moyen de méthodes paramétriques. Tous les patients commençaient dans l'état de santé SSP, et on présumait que le traitement se poursuivait pendant toute la période où ils se trouvaient dans cet état. On présumait aussi que les patients chez qui la maladie progressait arrêtaient alors le traitement de première intention. Les données utilisées pour caractériser la SSP des métastases au SNC, la SSP et la SG pour les patients traités par brigatinib et par crizotinib ont été tirées de l'essai ALTA-1L. Pour modéliser la SSP et la SG pour l'alectinib, des données ont été obtenues d'une comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée réalisée par le promoteur des essais ALTA-1L, ALEX et ASCEND-4. Pour chaque comparateur utilisé dans la modélisation, il a été présumé que la durée du traitement était égale à la SSP.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse économique du promoteur :

- Le scénario de référence du promoteur présumait que la durée du traitement était égale à la SSP pour chaque traitement. La durée du traitement observée dans les essais pour chaque comparateur et les commentaires d'experts cliniques consultés par l'ACMTS indiquent que dans de nombreux cas, les patients poursuivent le traitement après la progression de la maladie, et donc qu'en utilisant la SSP, on sous-estime la durée du traitement.
- Le promoteur a intégré des valeurs d'utilité propres à un traitement, ce qui ne correspond pas aux pratiques privilégiées par l'ACMTS.
- L'examen clinique de l'ACMTS a relevé plusieurs limites dans la comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée du promoteur pour le brigatinib et l'alectinib, et conclut que la validité interne de ces résultats est faible.

Les réanalyses de l'ACMTS comprenaient une estimation de la durée du traitement pour le brigatinib obtenue par extrapolation des données sur la durée du traitement de l'essai ALTA-1L, à l'aide de valeurs d'utilité qui ne sont pas propres au traitement fournies par le promoteur pour chaque état de santé, et en dérivant les courbes de SG et de SSP à partir d'une métaanalyse en réseau plutôt qu'à partir de la comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée soumise par le promoteur. Selon l'analyse séquentielle du scénario de référence de l'ACMTS, le rapport cout/efficacité différentiel du brigatinib serait assurément moins avantageux que celui de l'alectinib (le premier est plus cher et moins efficace). La probabilité que le brigatinib soit la stratégie ayant le meilleur rapport cout/efficacité était de 0 % à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité. Une analyse exploratoire réalisée à l'aide du scénario de référence de l'ACMTS indique que le prix du brigatinib devrait être réduit de 46 % pour que son rapport cout/efficacité soit équivalent à celui de l'alectinib.

La réanalyse de l'ACMTS est sujette à une incertitude considérable. L'ACMTS a été en mesure d'ajuster les données sur la durée du traitement pour le brigatinib, mais il n'existe aucune donnée permettant d'orienter ces ajustements pour l'alectinib; cet écart explique la majorité des différences de coûts présentes dans la réanalyse de l'ACMTS. L'examen clinique de l'AMCTS indique que, bien qu'il s'agisse d'une source plus appropriée pour les données sur la SG et la SSP que la comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée du promoteur, la métaanalyse en réseau et les estimations qui en ont été tirées sont tout de même sujettes à des limites méthodologiques et que l'efficacité différentielle estimée devrait être interprétée avec prudence. Le CEEP conclut que l'efficacité clinique du brigatinib est supérieure à celle du crizotinib et probablement comparable à celle de l'alectinib. En raison des limites décrites dans les données soumises, le rapport cout/efficacité du brigatinib par rapport à celui de l'alectinib demeure hautement incertain.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : faible impact

L'estimation des parts de marché du brigatinib réalisée par le promoteur est sous-estimée, tout comme l'estimation de la taille de la population admissible. La réanalyse de l'AMCTS estime un impact budgétaire annuel allant de 1 491 797 \$ à 4 231 705 \$.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception de la personne suivante :

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réunion de reconsidération, de délibération ni de vote en vue de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du brigatinib dans le traitement du CPNPC ALK positif aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document 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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Population de patients admissibles	
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par le brigatinib?</p> <ul style="list-style-type: none"> • les patients ayant reçu plus d'un traitement anticancéreux systémique pour une maladie avancée; • les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie (mis à part la radiochirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique corporelle) dans les 14 jours avant la première dose de brigatinib; • les patients dont l'indice ECOG est supérieur à 2; • les patients présentant des métastases du SNC symptomatiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients étaient admissibles à l'essai ALTA-1L s'ils avaient reçu au plus un traitement anticancéreux systémique pour une maladie localement avancée ou métastatique. En tout, 27 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie. Parmi ceux-ci, la majorité avait reçu une chimiothérapie pour une maladie avancée ou métastatique, et peu de patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante. Dans les analyses exploratoires, le traitement par brigatinib a entraîné des bénéfices pour les patients, qu'ils aient reçu ou non une chimiothérapie par le passé. Le Comité et le GOC sont d'avis qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats aux patients qui ont reçu plus d'une chimiothérapie pour une maladie localement avancée ou métastatique. Ils estiment cependant que les patients ne devraient pas avoir reçu un traitement par inhibiteur de l'ALK, comme le crizotinib ou l'alectinib. • L'essai ALTA-1L limitait l'admissibilité aux patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ou de radiothérapie (mis à part la radiochirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique corporelle) dans les 14 jours précédant la première dose du médicament à l'étude. Le CEEP et le GOC appuient les critères d'admissibilités de l'essai et notent qu'il n'y a pas encore assez de données probantes pour offrir le brigatinib aux patients qui ont reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie dans les 14 jours avant la première dose de brigatinib. • L'essai ALTA-1L incluait des patients ayant un indice ECOG de 2 ou moins. La plupart des patients de l'essai avaient un indice ECOG de 0 ou 1. Le GOC a noté qu'environ un quart à un tiers des patients en pratique clinique ont un moins bon indice fonctionnel que les patients inclus dans l'essai ALTA-1L (indice ECOG de plus de 2). Le CEEP et le GOC s'entendent pour dire qu'il serait raisonnable d'offrir le brigatinib aux patients ayant un indice ECOG de plus de 2 lorsque ce dernier pourrait être lié à l'atteinte sous-jacente ou aux symptômes liés à la tumeur. • L'essai ALTA-1L limitait l'admissibilité aux patients ayant des métastases du SNC asymptomatiques tant qu'il n'était pas nécessaire d'augmenter la dose de corticostéroïdes pour contrôler les symptômes dans les 7 jours avant la randomisation. Des analyses exploratoires par sous-groupes de l'essai ALTA-1L semblent indiquer que le brigatinib serait associé à une amélioration de la SSP chez les patients ayant ou non des métastases du SNC intracrâniennes avant le début du traitement par rapport au traitement par crizotinib. Le CEEP et le GOC estiment qu'il serait raisonnable d'offrir le brigatinib aux patients ayant ou non des métastases au cerveau.

<p>Durant une période limitée, il faudra se pencher sur les patients recevant un traitement par crizotinib ou par alectinib, mais pour qui le brigatinib pourrait être une meilleure option. Que serait-il conseillé de faire dans ces cas?</p>	<p>Le CEEP et le GOC sont d'avis qu'il serait raisonnable d'offrir le brigatinib aux patients qui ont récemment commencé un traitement par crizotinib parce que l'alectinib ne leur était pas accessible. Toutefois, si les patients reçoivent le crizotinib depuis un certain temps et qu'ils réagissent bien, il ne serait pas indiqué de les faire passer au brigatinib.</p> <p>Le GOC note que l'alectinib est présentement remboursé dans toutes les provinces canadiennes, sauf à l'Île-du-Prince-Édouard.</p> <p>Le CEEP et le GOC estiment que les données probantes sont insuffisantes pour établir les effets du traitement par brigatinib chez les patients qui ont commencé un traitement par alectinib. De même, il n'y a actuellement pas de données probantes fiables permettant de déterminer lequel de ces deux agents (brigatinib ou alectinib) est le plus efficace. Ainsi, le CEEP n'appuie pas l'offre du brigatinib aux patients qui reçoivent l'alectinib et chez qui la maladie n'a pas progressé. Il croit toutefois qu'il serait raisonnable d'offrir le brigatinib aux patients qui ne tolèrent pas l'alectinib.</p>
<p>Mise en œuvre</p>	
<p>Peut-on clarifier les notions de traitement jusqu'à la « progression de la maladie » et l'atteinte « d'effets toxiques inacceptables »?</p>	<p>Dans l'essai ALTA-1L, le traitement se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'effets toxiques intolérables. La réponse tumorale était évaluée toutes les huit semaines par un CEI et le chercheur principal à l'aide des critères RECIST 1.1, jusqu'à la progression de la maladie déterminée par le CEI. Après la progression de la maladie, les patients du groupe brigatinib pouvaient poursuivre le traitement à l'étude si le chercheur jugeait qu'ils en tiraient toujours un bénéfice clinique. Chez les patients qui ont poursuivi le brigatinib après la progression de la maladie, les évaluations toutes les huit semaines se poursuivaient aussi.</p> <p>La pratique clinique canadienne dans le traitement du CPNPC présentant des modifications moléculaires pour lesquelles il existe des médicaments ciblés efficaces est de traiter jusqu'à la disparition du bénéfice clinique (progression de la maladie, apparition de symptômes). Le CEEP et le GOC sont d'avis que les paramètres de l'essai ALTA-1L pour l'arrêt du traitement sont raisonnables et qu'ils correspondent à la pratique clinique.</p>
<p>Ordre et séquence des traitements</p>	
<p>Quelles options de traitement seraient offertes aux patients dont la maladie évolue pendant le traitement par le brigatinib?</p> <p>Quelles données pourraient orienter l'ordre des traitements par l'alectinib et d'ITK d'ALK après un traitement de première intention par brigatinib?</p>	<p>Le CEEP n'a pas examiné de données probantes sur cette situation clinique et n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur l'ordre optimal des traitements après progression pendant un traitement par le brigatinib. Il est cependant d'avis que les autorités sanitaires devraient aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du brigatinib et qu'il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique à ce sujet.</p>
<p>Quelles options thérapeutiques seraient disponibles pour les patients qui ont cessé le brigatinib en raison d'effets toxiques?</p>	<p>En l'absence de données suffisantes pour guider les décisions dans cette situation, le CEEP et le GOC estiment que l'intolérance à tout inhibiteur de l'ALK en traitement de première intention (crizotinib ou alectinib) permettrait raisonnablement d'envisager le brigatinib; l'inverse serait aussi vrai. Il est reconnu que les inhibiteurs de l'ALK ont des profils toxicologiques différents et que les patients pourraient avoir moins d'effets secondaires avec une autre option dans l'optique de maîtriser l'évolution de la maladie.</p>
<p>Si le brigatinib est remboursé, faut-il privilégier le brigatinib ou l'alectinib en traitement de première intention? Dans quelles circonstances faudrait-il opter pour le brigatinib plutôt que l'alectinib en traitement de première intention?</p>	<p>Le CEEP et le GOC sont d'avis qu'en l'absence d'une comparaison directe, il n'y a pas de données probantes fiables permettant de déterminer quel médicament (brigatinib ou alectinib) est le plus efficace ou sécuritaire. Les deux groupes s'attendent à ce que certains cliniciens préfèrent utiliser l'alectinib puisque les données d'essais sur ce médicament portent sur une</p>

	<p>durée de suivi plus longue (le temps médian de suivi dans l'essai ALEX était de 37,8 mois) que les données d'essais sur le brigatinib (le temps médian de suivi dans l'essai ALTA-1L était de 24,9 mois). De plus, les cliniciens canadiens ont en général une plus grande expérience avec l'alectinib qu'avec le brigatinib. Il pourrait être préférable d'utiliser l'alectinib lorsque les patients présentent une dyspnée ou une hypoxie avant le début du traitement (en raison des rares complications d'un évènement pulmonaire d'apparition précoce), ou une hypertension mal contrôlée. Au contraire, il pourrait être préférable d'utiliser le brigatinib lorsqu'il y a des préoccupations entourant la prise de poids, l'apparition d'un œdème périphérique, la myalgie, la constipation ou l'embrouillement de la vision.</p>
--	---

ALK = anaplastic lymphoma kinase (kinase du lymphome anaplasique); CEI = comité d'examen indépendant; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; CTI = comparaison de traitements indirecte; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression