

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet de l'alectinib (Alecensaro) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique

<b>Médicament</b>	Alectinib (Alecensaro)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En monothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules exprimant la kinase du lymphome anaplasique, localement avancé (incurable) ou métastatique, qui a progressé pendant le traitement par le crizotinib, ou en cas d'intolérance à ce dernier, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bénéfice clinique.
<b>Demandeur</b>	Hoffmann-La Roche
<b>Fabricant</b>	Hoffmann-La Roche
<b>Date de l'avis de conformité avec conditions</b>	29 septembre 2016
<b>Date de présentation de la demande</b>	18 aout 2017
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	1 <sup>er</sup> février 2018
<b>Parution de la recommandation finale</b>	29 mars 2018

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

## Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) repose sur un nouvel examen de la recommandation initiale et sur les commentaires d'intervenants admissibles. La présente recommandation finale remplace la recommandation initiale émise par le CEEP.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<b>Cout de l'alectinib :</b>
Prix courant soumis de 42,17 \$ par gélule de 150 mg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 337,36 \$ par jour</li> <li>• 9 446,08 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'alectinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé (incurable) ou métastatique, ayant progressé pendant le traitement par le crizotinib, ou en cas d'intolérance à ce dernier, à la condition que le rapport cout/efficacité du traitement devienne acceptable. Le remboursement devrait être accordé aux patients qui présentent un indice fonctionnel satisfaisant. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le Comité a fait cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'alectinib procure un bénéfice clinique net, compte tenu de l'amélioration significative sur le plan statistique et clinique de la survie sans progression (SSP) et de l'absence de détérioration notable de la qualité de vie (QdV) comparativement à la chimiothérapie. Cependant, il est incertain quant à l'efficacité relative de l'alectinib comparativement au céritinib sur le plan de résultats ayant un poids décisionnel important, comme la survie globale (SG), la SSP et la QdV, en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité.</p> <p>Le CEEP convient que l'alectinib présente un profil de toxicité favorable par rapport à la chimiothérapie et estime que ce médicament répond aux valeurs des patients en ce qui a trait à la maîtrise des symptômes et de la maladie, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'un traitement efficace pour retarder l'évolution de la maladie et l'administration des traitements ultérieurs de chimiothérapie et de radiothérapie.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, l'alectinib peut être rentable comparativement à la chimiothérapie, mais qu'il ne l'est sans doute pas par rapport au céritinib. Une réduction substantielle du prix de l'alectinib sera donc nécessaire pour que son rapport cout/efficacité devienne acceptable. Le Comité note que l'absence de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée rend incertaines les estimations du rapport cout/efficacité du traitement par l'alectinib comparativement à la chimiothérapie et au céritinib.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité de l'alectinib par rapport au céritinib</b></p> <p>Le CEEP ayant conclu à l'incertitude de l'efficacité globale du traitement par l'alectinib comparativement au céritinib d'après les données probantes existantes, il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin d'accroître la rentabilité de l'alectinib par rapport à celle du céritinib.</p> <p><b>Généralisation des résultats observés chez les patients ayant des métastases du système nerveux central</b></p> <p>Le CEEP note que la majorité des patients de l'essai clinique ALUR présentaient au</p>

départ des métastases stables du système nerveux central (SNC). L'analyse de sous-groupe de ces patients montre que l'effet du traitement observé dans la population globale de l'étude se maintient chez les patients ayant des métastases cérébrales. Le CEEP estime donc que les données probantes dont on dispose sont suffisantes pour conclure à l'efficacité de l'alectinib dans cette population de patients.

**Besoin temporaire du traitement pour les patients qui reçoivent actuellement un traitement par chimiothérapie ou inhibiteur du point de contrôle immunitaire, ou qui viennent de le terminer**

Au moment de la mise en application de la recommandation de financement de l'alectinib, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à se pencher sur la question du besoin temporaire et à court terme du traitement par l'alectinib chez les patients dont la maladie a évolué pendant le traitement par le crizotinib ou qui ont présenté une intolérance à ce médicament, et qui reçoivent actuellement un traitement par chimiothérapie ou inhibiteur du point de contrôle immunitaire, ou qui viennent de le terminer.

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

Le CEEP note que rien de probant qui soit issu d'essais cliniques ne permet de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Bien que l'étude ALUR ait admis des patients déjà traités par le crizotinib et une bichimiothérapie associant un sel de platine, le CEEP admet que le traitement par l'alectinib sera vraisemblablement utilisé en deuxième intention après l'évolution de la maladie au cours du traitement par le crizotinib, sera suivi en troisième intention d'une bichimiothérapie avec platine, puis d'une monochimiothérapie ou d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Le Comité reconnaît toutefois qu'il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'alectinib et des autres traitements sur le marché (p. ex., le cériatinib) ni sur la séquence appropriée d'administration de ces traitements chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif dont l'état a évolué au cours du traitement par le crizotinib. Il estime qu'il serait utile que les provinces élaborent de concert une approche nationale et uniforme quant à la séquence de traitement optimale au moment de l'application d'une recommandation de remboursement de l'alectinib.

**Remarque :** Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) relatives à l'application d'une recommandation de remboursement de l'alectinib sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

## Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Selon les estimations, on a diagnostiqué environ 28 000 nouveaux cas de cancer du poumon au Canada en 2017, dont le taux de survie à cinq ans est de 15 % à 18 %. Les décisions de traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique dépendent de la présence ou de l'absence de mutations conductrices chez les patients au traitement de première intention. Environ 4 % des patients atteints de CPNPC présenteront une mutation génétique particulière ou un réarrangement du gène *ALK*. Le traitement de référence du CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib, dont le remboursement est autorisé au Canada à titre de traitement de première intention. En cas d'évolution de la maladie ou d'intolérance au crizotinib, le traitement prescrit en deuxième intention comprend la chimiothérapie intraveineuse associant un sel de platine. Récemment, le remboursement du cériatinib a été recommandé à condition que sa rentabilité s'améliore, mais les provinces et les territoires ne le remboursent pas actuellement. Les options de traitement de troisième intention comprennent les monochimiothérapies (p. ex., le docétaxel, le pemetrexed) ou les immunothérapies. Le CEEP indique que les cas d'intolérance au crizotinib sont peu nombreux. Les patients atteints d'un CPNPC de stade IV associé à des métastases du SNC ont un pronostic très défavorable. Par conséquent, le CEEP estime qu'il faut continuer à chercher des traitements plus efficaces dotés de profils de toxicité plus faciles à

gérer lorsque le CPNPC ALK-positif évolue au cours du traitement par le crizotinib ou en cas d'intolérance à ce médicament.

Le CEEP a délibéré sur les résultats sommaires préliminaires d'un essai clinique comparatif randomisé de phase III (étude ALUR), qui a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'alectinib et d'une monochimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, localement avancé (incurable) ou métastatique, dont l'état a évolué au cours d'un traitement par le crizotinib, ou chez ceux qui ne l'ont pas toléré. L'étude ALUR montre que le traitement par l'alectinib est associé à une amélioration significative sur le plan statistique et clinique de la SSP. Le Comité a également pris en compte le fait que la majorité des patients admis à l'étude présentaient des métastases stables du SNC au départ, et que les analyses de sous-groupes indiquent que l'effet du traitement observé dans la population générale se maintient chez les patients atteints de métastases au SNC. Le Comité constate également que tous les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement sur le SNC tendent à montrer la supériorité de l'alectinib. Le Comité indique que les données sur la SG ont été obtenues sur une courte échéance lors de l'analyse principale, et il considère que la fréquente permutation des traitements dans le cadre de l'étude pourrait biaiser l'évaluation du bénéfice qu'on aurait observé sur le plan de la SG si le suivi avait été plus long.

Le CEEP a examiné les données de l'étude ALUR sur la QdV. Bien que celles-ci montrent peu de différences minimales d'importance clinique entre le groupe de l'alectinib et celui de la chimiothérapie, le traitement par l'alectinib n'est pas associé à une détérioration notable de la QdV comparativement à la chimiothérapie. Les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 sont moins fréquents dans le groupe de l'alectinib. Les EI les plus courants avec l'alectinib sont la constipation, l'anémie, l'asthénie et la dyspnée. Le CEEP note que l'alectinib a un profil de toxicité plus favorable que la chimiothérapie. Si l'on tient compte de l'allongement de la SSP, du maintien de la QdV et du profil de toxicité favorable de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie, ainsi que du besoin de traitements efficaces, l'alectinib procure un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant évolué au cours d'un traitement par le crizotinib ou qui ne l'ont pas toléré.

Le CEEP considère que la chimiothérapie à titre de traitement de comparaison dans le cadre de l'étude ALUR est raisonnable dans ce contexte. Il a par ailleurs examiné les résultats d'une métaanalyse en réseau (MAR) présentée par le demandeur comparant le traitement par l'alectinib à d'autres traitements pertinents, y compris la chimiothérapie et le céritinib. Après un examen critique de la MAR, le CEEP et l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique du PPEA ont convenu de l'existence d'un certain nombre de limites (p. ex., hétérogénéité substantielle entre les études retenues et utilisation de données préliminaires non publiées), qui ne permettent pas de tirer des conclusions générales définitives sur l'efficacité comparative des traitements. Le CEEP a également pris en compte l'opinion du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, ainsi que les commentaires de cliniciens inscrits indiquant que l'alectinib semble avoir une meilleure activité sur le SNC et un profil de toxicité plus favorable que le céritinib. Compte tenu de l'absence de comparaison directe entre l'alectinib et le céritinib et de la portée limitée des données indirectes présentées au PPEA, le CEEP conclut que la comparaison entre ces traitements en ce qui concerne les résultats ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QdV, comporte beaucoup d'incertitudes.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des préoccupations du demandeur qui remet en question les constats de l'analyse d'une base de données de dossiers de santé électroniques de patients traités par le céritinib dans la pratique réelle, qui a servi à comparer indirectement l'efficacité de l'alectinib, car ils semblent incorrects et mènent à des conclusions erronées. Le CEEP a passé en revue les explications fournies par l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique dans le rapport du GOC et conclut que les limites recensées dans la comparaison indirecte des traitements par l'alectinib et le céritinib demeurent. Plus précisément, le demandeur affirme dans sa rétroaction qu'il est incorrect de déclarer qu'« un peu plus de la moitié (57 %) des patients traités par le céritinib dans la pratique réelle ont reçu le traitement par le crizotinib et l'ont arrêté ». Le CEEP convient que 100 % des patients dans la cohorte traitée par le céritinib ont reçu ce médicament après l'échec du traitement par le crizotinib à un moment ou un autre de leur parcours thérapeutique. Cependant, l'incertitude soulevée par l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique et le CEEP quant à la pertinence et à la validité interne des résultats tient au fait que 57 % et non 100 % des patients traités par le céritinib dans la pratique réelle, ont reçu le crizotinib en *première intention* et l'ont arrêté, comme l'indiquent l'affiche publiée, ainsi que les rapports initial et final du GOC. Le Comité note que les données présentées dans l'affiche et le rapport initial du GOC ne sont pas contradictoires. Il partage l'avis de l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique selon lequel ces résultats pourraient signifier que certains des patients traités par le céritinib dans la pratique réelle n'ont pas répondu au traitement par le crizotinib administré ultérieurement (c.-à-d., qu'ils n'ont pas reçu le crizotinib en première intention), et que par conséquent, une proportion substantielle de patients pourrait ne pas être représentative de la population visée par la revue du PPEA, à savoir l'alectinib en deuxième intention chez les patients dont la maladie évolue au cours du traitement de première intention par le crizotinib.

Le CEEP a également examiné les préoccupations du demandeur quant aux affirmations incorrectes ayant trait aux variables pronostiques utilisées dans l'analyse des scores de propension dans le but de comparer la SG dans la

population cible de manière indirecte pour estimer l'effet du traitement. Le demandeur a déclaré qu'il est incorrect d'affirmer que « la SG estimée est probablement biaisée en raison de l'absence de contrôle de l'effet des variables pronostiques importantes (métastases du SNC et antécédents de chimiothérapie) dans l'analyse principale ». Comme le souligne le rapport initial du GOC, l'analyse principale tient compte des variables pronostiques suivantes : âge, genre, race, stade de la maladie au diagnostic et antécédents thérapeutiques. Le Comité note que la variable pronostique des métastases du SNC n'est pas prise en compte dans le modèle utilisé pour l'analyse principale. Le demandeur a justifié ce choix par les différences qui existent au regard du dépistage des métastases du SNC entre l'essai clinique et la pratique réelle, ce qui pourrait mener à l'emploi de définitions différentes et influencer sur les spécifications du modèle utilisé pour estimer les scores de propension. Le Comité ajoute que, selon le rapport initial du GOC, une analyse de sensibilité étudiant l'effet des métastases du SNC sur la SG a été réalisée. Le CEEP partage en outre le point de vue de l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique selon lequel le modèle utilisé dans l'analyse principale incorpore la variable pronostique représentée par les traitements antérieurs, à l'exception de la *chimiothérapie*, qui n'a pas non plus fait l'objet d'une analyse de sensibilité. Le CEEP reconnaît que cette variable pronostique ne permet pas de déterminer l'effet qu'aurait eu l'administration d'une chimiothérapie antérieure seule, étant donné que les interventions thérapeutiques précédentes pouvaient regrouper plusieurs types de traitements. Le Comité est d'accord avec l'équipe responsable de l'évaluation méthodologique pour dire que même si le demandeur a procédé à plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse de l'analyse principale, toutes les variables pronostiques importantes n'ont pas été contrôlées de manière simultanée dans l'analyse principale (c.-à-d., à l'aide d'une seule analyse multivariée), ce qui peut biaiser l'estimation de la SG. Dans l'ensemble, le CEEP réitère que, compte tenu de l'absence de comparaison directe entre les traitements par l'alectinib et le céritinib et de la portée limitée des données indirectes présentées au PPEA, une incertitude considérable persiste quant à l'efficacité relative de l'alectinib comparativement au céritinib pour ce qui est de résultats ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QdV.

Le CEEP a discuté de l'importance de donner à toutes les parties prenantes l'occasion de fournir une rétroaction sur la recommandation initiale; il a toutefois exprimé sa déception devant la nature de la rétroaction fournie par le demandeur. Le CEEP se déclare vivement préoccupé par le fait que cette rétroaction ne reflète pas les préoccupations importantes soulevées dans le cadre de sa recommandation initiale, mais qu'elle comporte des énoncés mal interprétés et inexacts à propos de la comparaison entre l'alectinib et le céritinib telle que décrite dans le rapport initial du GOC. Le CEEP est consterné par le fait que le délai nécessaire à la correction des erreurs figurant dans la rétroaction du demandeur pourrait avoir retardé l'accès au traitement en temps opportun. Le CEEP souligne l'importance de concilier l'intégrité du processus d'examen du PPEA qui permet à toutes les parties prenantes de fournir une rétroaction approfondie et rigoureuse avec l'objectif d'offrir l'accès au traitement en temps opportun.

Le CEEP a délibéré sur les observations transmises par un groupe de défense des intérêts des patients à propos de la recommandation, qui indiquent que les patients accordent de l'importance aux traitements efficaces qui permettent de maîtriser la maladie et les symptômes, ont des effets secondaires tolérables, améliorent la QdV et prolongent la survie. Le Comité a discuté du fait que les effets toxiques de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont particulièrement difficiles à supporter pour les patients, qui recherchent des traitements moins toxiques et plus faciles à tolérer. Le CEEP tient compte du fait que l'alectinib présente un profil de toxicité favorable, comparativement à la chimiothérapie intraveineuse et à la radiothérapie qui sont toxiques à long terme. Il ajoute que le traitement par l'alectinib permet de retarder les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie ultérieurs. Il note également que l'alectinib représente une option de traitement par voie orale efficace, que les patients pourraient prendre facilement, leur laissant ainsi, à eux et à leurs aidants, plus de temps libre et réduisant par là même la consommation de ressources comparativement à la chimiothérapie. Le CEEP mentionne que la majorité des patients qui ont été traités par l'alectinib signalent avoir éprouvé des effets secondaires tolérables et maîtrisables, et que certains d'entre eux ont pu reprendre leurs activités professionnelles et familiales après le traitement. Le CEEP conclut que, dans l'ensemble, le traitement par l'alectinib répond aux valeurs des patients, car il leur offre un traitement efficace par voie orale avec des effets secondaires tolérables.

Le CEEP a délibéré sur la rentabilité relative de l'alectinib et de la chimiothérapie ou du céritinib en se fondant sur l'évaluation économique présentée et les nouvelles estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Les facteurs qui ont une incidence sur l'estimation du rapport coût/efficacité différentiel (RCED) sont les coûts d'acquisition du médicament, l'horizon temporel, les estimations comparatives de la SG, le modèle statistique choisi pour estimer la SSP et le délai écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement. Le Comité précise que les coûts d'acquisition des médicaments influent le plus sur les coûts différentiels, tandis que les estimations de la SG et l'horizon temporel influent le plus sur l'effet différentiel. Il indique que les données indirectes ayant servi à établir les estimations comparatives de l'efficacité de l'alectinib, de la chimiothérapie et du céritinib, ainsi que celles extrapolées à partir des données à court terme des essais cliniques, constituent les principales sources d'incertitude dans l'analyse économique. Le Comité partage les points de vue du GOE et du GOC indiquant qu'un horizon temporel plus court est plus plausible d'un point de vue clinique dans cette population particulière de patients et que l'utilisation de données

indirectes introduit une forte incertitude dans les estimations du rapport cout/efficacité différentiel du traitement par l'alectinib par rapport à la chimiothérapie et au céritinib. Dans l'ensemble, le CEEP appuie les meilleures estimations du GOE quant à la valeur du RCED lorsque l'on compare le traitement par l'alectinib à la chimiothérapie et au céritinib. Il conclut que la valeur réelle du RCED du traitement par l'alectinib, comparativement à la chimiothérapie, est probablement proche de la limite inférieure des nouvelles estimations du GOE, et que le traitement par l'alectinib est donc sans doute rentable par rapport à la chimiothérapie. Il conclut aussi que la valeur réelle du RCED du traitement par l'alectinib comparativement au céritinib est probablement proche de la limite supérieure des nouvelles estimations du GOE. Donc, au prix soumis, l'alectinib n'est vraisemblablement pas rentable et une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Le CEEP met en garde contre la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité du traitement par l'alectinib, compte tenu du manque de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité du médicament dans le modèle présenté.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction du demandeur réfutant le fait que la valeur réelle du RCED du traitement par l'alectinib comparativement au céritinib est probablement proche de la limite supérieure des nouvelles estimations du GOE, car aucune donnée ne montre qu'une valeur extrême de la SG serait plus probable. Le demandeur prétend que le choix du scénario le plus défavorable plaçant la valeur de la SG à la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % est extrême et que l'estimation probable de cette valeur devrait être pondérée par son degré de probabilité. Le CEEP précise que le modèle pharmacoéconomique présenté utilise des données de comparaison indirecte pour estimer l'efficacité relative de l'alectinib, de la chimiothérapie et du céritinib. Il souligne également que l'absence de données de comparaison directe entre les traitements par l'alectinib et le céritinib en ce qui concerne les résultats ayant un poids décisionnel important, comme la SG, la SSP et la QdV, crée une grande incertitude. En l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité, le CEEP rappelle que l'utilisation de données sur la SG provenant d'études non comparatives pour déterminer l'effet différentiel des traitements par l'alectinib et le céritinib introduit une incertitude considérable. Par conséquent, les estimations du rapport cout/efficacité du traitement par l'alectinib dans le modèle présenté comportent beaucoup d'incertitude à cause de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité du médicament.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'alectinib. De façon générale, le CEEP, en accord avec le GOE, estime que l'analyse d'impact budgétaire propre à l'Ontario est raisonnable. Il note que l'impact budgétaire variera d'une province à une autre selon la couverture des médicaments anticancéreux administrés par voie orale. Le Comité a discuté du fait que les cancers ALK-positifs ont tendance à toucher des patients plus jeunes, et que l'impact budgétaire pourrait être surestimé ou sous-estimé selon que les médicaments anticancéreux à prise orale sont remboursés. Les facteurs qui influent le plus sur l'analyse d'impact budgétaire incluent le nombre de patients qui seront admissibles au traitement par l'alectinib dans les trois prochaines années, la proportion présumée de patients admissibles à qui l'on prescrirait l'alectinib s'il était remboursé, ainsi que le cout du traitement par l'alectinib et des autres traitements offerts.

Le Comité a pris note des commentaires du GCP, qui a demandé des précisions sur la mise en œuvre du traitement par l'alectinib. Il a examiné la définition de l'expression « jusqu'à la perte du bénéfice clinique » dans la demande de remboursement. Les patients de l'étude ALUR pouvaient continuer à recevoir l'alectinib après la progression radiologique de la maladie s'ils en retiraient un effet bénéfique. Le CEEP a discuté des diverses situations cliniques pouvant nécessiter la poursuite du traitement après la progression radiologique de la maladie selon la définition admise, afin de la contenir et d'en réduire les répercussions sur les patients. Cela étant, il conclut que le traitement par l'alectinib devrait être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression d'importance clinique de l'avis de l'oncologue traitant.

Le CEEP a également discuté de la possibilité d'utiliser l'alectinib hors indication en première intention, en particulier chez les patients qui présentent déjà des métastases du SNC. Il note que l'étude ALUR ne compte pas de patients n'ayant jamais été traités; par conséquent, l'examen de l'alectinib en tant que traitement de première intention dépasse la portée de cette revue. Il précise que la demande de remboursement de l'alectinib dans pareil cas exigerait une indication autorisée par Santé Canada et une demande présentée au PPEA.

Le Comité prend note de la demande du GCP concernant la clarification de la définition de l'intolérance au crizotinib, car il peut arriver que des patients qui sont considérés comme intolérants au crizotinib après avoir reçu une seule dose du médicament soient admissibles à recevoir l'alectinib. Il ajoute que les cas d'intolérance au crizotinib sont rares, et que la détection de ces cas relève du jugement de l'oncologue traitant.

Pour finir, le CEEP a examiné les commentaires du GCP à propos de la séquence privilégiée d'administration des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK. Le Comité a pris en compte la rétroaction des cliniciens inscrits, indiquant que l'on devrait proposer l'alectinib aux patients qui n'ont pas répondu à un traitement par le crizotinib et possiblement par

le céritinib. Les cliniciens indiquent que la séquence probable de prescription des traitements sera la suivante : traitement par le crizotinib en première intention, traitement par le céritinib ou l'alectinib en deuxième intention, traitement par l'autre inhibiteur de deuxième génération de l'ALK en troisième intention. Le CEEP note qu'aucun essai clinique ne fournit de données permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Bien que l'étude ALUR ait admis des patients déjà traités par le crizotinib et la chimiothérapie, le CEEP présume que l'alectinib sera probablement employé en deuxième intention après l'évolution de la maladie au cours du traitement par le crizotinib, et que la bichimiothérapie avec sel de platine sera probablement administrée en troisième intention, suivie d'une monochimiothérapie ou d'un traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Le Comité reconnaît toutefois qu'il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'alectinib et des autres inhibiteurs de tyrosine kinase offerts (p. ex., le céritinib) ni d'ailleurs sur la séquence appropriée d'administration de ces traitements chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ayant évolué au cours d'un traitement antérieur par le crizotinib ou qui ne l'ont pas toléré. Le CEEP estime qu'il serait utile que les provinces élaborent de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale d'administration des traitements au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'alectinib.

## LES PREUVES EN BREF

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

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

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

- Le fabricant, Hoffmann-La Roche
- Le GCP

La recommandation initiale du CEEP préconisait de rembourser l'alectinib (Alecensaro) en monothérapie par rapport aux traitements standards chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé (incurable) ou métastatique, qui a évolué au cours d'un traitement par le crizotinib, ou en cas d'intolérance à ce médicament, jusqu'à ce que l'on n'observe plus d'effet clinique bénéfique. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP était d'accord avec celle-ci, mais que le demandeur n'y était favorable qu'en partie. Les cliniciens inscrits et le groupe de défense des intérêts des patients n'ont pas fourni de commentaires sur cette recommandation.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'alectinib (Alecensaro) en monothérapie par rapport aux traitements standards chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé (incurable) ou métastatique, qui a évolué au cours d'un traitement par le crizotinib, ou en cas d'intolérance à ce médicament, jusqu'à ce que l'on n'observe plus d'effet clinique bénéfique.

### Étude retenue : un essai clinique comparatif randomisé inédit

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique comparatif randomisé de phase III, mené en mode ouvert (étude ALUR). L'étude ALUR est un essai clinique international (Europe et Asie) en cours qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'alectinib comparativement à celles de la chimiothérapie chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique, dont la maladie a évolué au cours d'un traitement par le crizotinib ou qui sont intolérants à ce médicament. Jusqu'ici, les résultats de l'étude ALUR ont été publiés sous la forme de résumé et d'affiche seulement. Les patients (n = 107) ont été randomisés pour recevoir soit l'alectinib (600 mg par voie orale deux fois par jour; n = 72), soit de la chimiothérapie (par voie intraveineuse toutes les trois semaines; n = 35)

composée de pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) ou de docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>). La répartition aléatoire était stratifiée d'après l'indice fonctionnel (zéro à un contre deux) de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et la présence de métastases du système nerveux central (SNC) (oui ou non). Les patients présentant une atteinte du SNC ont également été stratifiés sur la base de l'administration antérieure d'une radiothérapie (oui ou non).

Dans les deux groupes de traitement, les patients ont reçu le médicament à l'étude jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou le décès. En cas de progression radiologique, les patients traités par l'alectinib pouvaient continuer à recevoir le médicament s'ils en retiraient toujours un bénéfice clinique; les patients recevant la chimiothérapie étaient autorisés à passer au traitement par l'alectinib. Sept pour cent des patients traités par l'alectinib ont poursuivi le traitement après l'évolution de la maladie. L'intensité de la dose d'alectinib dans l'étude ALUR était de [REDACTED]. *(Des renseignements visés par l'obligation de non-divulgaration ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux échéances).* La durée du traitement était sensiblement plus longue dans le groupe de traitement par l'alectinib (20 semaines) que dans le groupe de traitement par la chimiothérapie (6 semaines).

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur l'évaluation critique d'une métaanalyse en réseau (MAR) et d'une comparaison indirecte des traitements par l'alectinib et d'autres comparateurs, tels que la chimiothérapie et le céritinib.

### Population étudiée : majorité de cas de métastases du système nerveux central

Le CEEP indique que les groupes de traitement sont en général bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients. L'âge médian est de 56 à 59 ans, et la majorité des patients ont moins de 65 ans (79 %), sont des hommes (54 %), de race blanche (84 %), d'anciens fumeurs (49 %) ou des non-fumeurs (48 %), ont une maladie métastatique (96 %) et un indice fonctionnel ECOG de zéro ou un (90 %). La majorité des patients présentent des métastases du SNC au début de l'étude (68 %), et la plupart d'entre eux ont déjà subi une radiothérapie du cerveau (59 %).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation sensible de la survie sans progression; immaturité des données sur la survie globale; permutation fréquente des traitements

Le CEEP note que, selon les résultats de l'analyse principale, la durée médiane de suivi était de 6,5 mois dans le groupe de l'alectinib contre 5,8 mois dans le groupe de la chimiothérapie. Le principal critère d'évaluation de l'étude ALUR est la survie sans progression (SSP) évaluée par le chercheur. Le CEEP rapporte un allongement statistiquement significatif de la SSP en réponse au traitement par l'alectinib comparativement à la chimiothérapie, d'après l'évaluation du chercheur; ainsi, la SSP médiane est de 9,6 mois avec l'alectinib et de 1,4 mois avec la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,15, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,08 à 0,29;  $p < 0,001$ ). Un comité d'examen indépendant a observé un effet semblable du traitement sur la SSP. Le CEEP indique que les résultats des analyses de sous-groupes concordent avec ceux de l'analyse principale dans la plupart des sous-groupes de patients évalués, y compris ceux qui présentaient des métastases du SNC au départ.

Le CEEP note que le traitement par l'alectinib s'est avéré supérieur à la chimiothérapie en ce qui concerne l'ensemble des résultats relatifs à l'efficacité sur le SNC (taux de réponse globale au SNC et taux de maîtrise de la maladie au SNC). Le taux de réponse globale au SNC parmi les patients atteints de métastases du SNC mesurables au départ est de 54 % dans le groupe de l'alectinib contre 0 % dans le groupe de la chimiothérapie ( $p < 0,001$ ), ce qui atteste d'un effet bénéfique du traitement par l'alectinib sur le SNC, comparativement à la chimiothérapie. Des résultats semblables ont été observés dans les sous-groupes de patients présentant des métastases mesurables et non mesurables du SNC au départ. Lorsque l'on prend en compte tous les patients, le risque d'évolution de la maladie au SNC est significativement réduit chez les patients traités par l'alectinib comparativement à ceux recevant la chimiothérapie ([REDACTED]; RRI = 0,14, IC à 95 %, 0,06 à 0,36;  $p < 0,001$ ). *(Des renseignements visés par l'obligation de non-divulgaration ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux échéances).*

Le CEEP mentionne que les données sur la SG soumises à l'analyse principale ne couvrent qu'une brève période. Au moment de cette analyse, 24 patients (69 %) traités par la chimiothérapie sont passés à l'alectinib.

### Limites : aucune comparaison directe entre l'alectinib et le céritinib



traitement n'avaient pas répondu au crizotinib en traitement ultérieur (c.-à-d., qu'ils n'avaient pas reçu le crizotinib en première intention). Par conséquent, une proportion substantielle de patients pourrait ne pas concorder avec la population d'intérêt pour la revue du PPEA, qui porte sur l'évaluation du traitement par l'alectinib en deuxième intention chez des patients dont la maladie a évolué au cours du traitement de première intention par le crizotinib.

Le CEEP a examiné la rétroaction du demandeur faisant mention d'énoncés incorrects au sujet des variables pronostiques utilisées dans l'analyse des scores de propension. Le demandeur précise qu'il est incorrect de déclarer que l'estimation rapportée de la SG est probablement biaisée parce que les effets de toutes les variables pronostiques importantes (métastases du SNC et antécédents de chimiothérapie) n'étaient pas contrôlés dans l'analyse principale. Le CEEP indique qu'en plus de l'analyse principale, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer la robustesse de l'analyse principale. Cette dernière tient compte des variables pronostiques suivantes : âge, genre, race, stade de la maladie au diagnostic et antécédents thérapeutiques. Le CEEP précise que le demandeur a justifié le choix de ne pas inclure la variable pronostique des métastases du SNC dans l'analyse principale par les différences qui existent au regard du dépistage de ces métastases entre l'essai clinique et la pratique réelle, ce qui pourrait mener à l'emploi de définitions différentes et influencer sur les spécifications du modèle utilisé pour estimer les scores de propension. À la place, une analyse de sensibilité examinant l'effet des métastases du SNC sur la SG en tant que facteur pronostique a été réalisée. En outre, le CEEP note que l'analyse principale incorpore la variable pronostique des antécédents de traitement, à l'exception de la chimiothérapie, qui n'a pas non plus fait l'objet d'une analyse de sensibilité. Le CEEP note que les types de traitements qu'englobe cette variable pronostique ne sont pas clairement définis ni dans l'affiche ni dans le manuscrit présentés, et qu'elle pourrait regrouper plusieurs types de traitements. Par conséquent, la variable pronostique liée aux antécédents de traitement ne permet pas de déterminer quel aurait été l'effet d'une chimiothérapie antérieure administrée seule. Le CEEP réaffirme que, bien que le demandeur ait procédé à plusieurs analyses de sensibilité, *toutes* les variables pronostiques importantes n'ont pas été contrôlées de manière *simultanée dans l'analyse principale* (c.-à-d., à l'aide d'une seule analyse multivariée), ce qui peut biaiser l'estimation de la SG.

### Résultats rapportés par les patients : données limitées sur la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) rapportée par les patients a été évaluée en utilisant le questionnaire sur la qualité de vie (QLQ)–Core 30 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer, le questionnaire sur la qualité de vie du module du cancer du poumon (QLQ–Lung Cancer Module), et trois items du questionnaire sur la qualité de vie du module du cancer du cerveau (QLQ–Brain Cancer Module). Les patients du groupe traité par l'alectinib ont rempli les questionnaires sur la QdV avec assiduité en général, contrairement à ceux du groupe soumis à la chimiothérapie, dont l'assiduité a diminué sensiblement au fil du temps. Le CEEP note que la majorité des scores sont numériquement favorables au traitement par l'alectinib; peu de différences significatives (une différence minimale cliniquement importante de 10 % ou plus) ont été observées entre les groupes de traitement. Le CEEP indique que, dans l'ensemble, le traitement par l'alectinib n'est pas associé à un effet néfaste notable sur la QdV par rapport à la chimiothérapie.

### Innocuité : effets toxiques maîtrisables de l'alectinib comparativement à la chimiothérapie

Dans l'ensemble, les EI de tout grade et les EI de grade 3 ou plus sont moins fréquents avec l'alectinib qu'avec la chimiothérapie (EI de tout grade : 77 % contre 85 %; EI de grade  $\geq 3$  : 27 % contre 41 %). Les EI de tout grade les plus courants avec l'alectinib sont la constipation (19 %), l'anémie (14 %), l'asthénie (10 %) et la dyspnée (9 %). L'incidence des EI graves est plus élevée chez les patients traités par l'alectinib que chez ceux recevant la chimiothérapie (19 % contre 15 %). Dans le groupe traité par l'alectinib, 6 % des EI graves (n = 4) sont survenus chez plusieurs patients; il s'agit notamment d'une pneumonie (n = 2) et d'une insuffisance rénale aiguë (n = 2, dont un cas a été considéré comme étant relié au médicament à l'étude). Le CEEP note que le traitement par l'alectinib a dû être interrompu plus souvent que la chimiothérapie (19 % contre 9 %); cependant, les réductions de dose (12 % contre 4 %) et les arrêts de traitement (9 % contre 6 %) ont été plus fréquents avec la chimiothérapie. Pendant la période de traitement, on a enregistré [REDACTED] cas d'arrêt du traitement à l'étude dus au décès du patient;

[REDACTED] (Des renseignements visés par l'obligation de non-divulgaration ont été utilisés dans le présent rapport d'orientation du PPEA et le fabricant a demandé à ne pas révéler ces renseignements conformément aux directives de divulgation de l'information du PPEA. Aucune mention de ces renseignements ne sera faite jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux échéances.) Le CEEP indique que dans l'ensemble l'alectinib est doté d'un profil de toxicité favorable comparativement à la chimiothérapie.

### Commentaires des cliniciens inscrits : nécessité de retarder la progression de l'atteinte du système nerveux central et de prolonger la survie sans progression

D'après la rétroaction des cliniciens, le traitement par l'alectinib prolonge la SSP, augmente le taux de réponse globale ainsi que la durée de la réponse, et présente un meilleur profil de toxicité, comparativement au crizotinib et au céritinib même chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif qui présentent des métastases cérébrales. Les cliniciens proposent d'utiliser l'alectinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif chez les patients qui n'ont pas encore reçu de traitement, chez ceux dont la maladie a évolué au cours d'un traitement par le crizotinib, ou encore chez ceux qui n'ont pas répondu à un traitement par le crizotinib ou le céritinib, alors que plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK de deuxième génération offriraient aux patients qui deviennent résistants au traitement un nombre maximum de traitements successifs. Le CEEP fait cependant remarquer que l'utilisation de l'alectinib chez des patients jamais traités dépasse la portée de cette revue.

Le CEEP note que les cliniciens indiquent que les patients atteints de CPNPC ALK-positif présentent généralement des métastases cérébrales et que l'irradiation totale du cerveau a des effets toxiques à long terme sur le SNC qui ont d'importantes répercussions négatives sur la QdV et les capacités fonctionnelles des patients. Les cliniciens ont indiqué que l'alectinib réduit l'incidence des métastases cérébrales et est associé à une amélioration de la réponse pouvant se traduire par une meilleure QdV et des capacités fonctionnelles accrues. Il est important de noter la suggestion des cliniciens concernant la possibilité de retarder l'irradiation du cerveau jusqu'à la progression des lésions du SNC durant le traitement par l'alectinib.

### Besoin : options de traitement efficaces qui améliorent la survie

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, tant chez les hommes que chez les femmes, et la principale cause de décès par cancer au Canada. Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus courant, représentant 85 % des cas. Environ 4 % des cas de CPNPC sont ALK-positifs. Certaines caractéristiques cliniques sont plus susceptibles d'être associées au CPNPC ALK-positif, comme le fait d'être plus jeune au moment du diagnostic, de n'avoir jamais fumé et une histologie évocatrice d'un adénocarcinome. En outre, ces cancers tendent à être sensibles aux inhibiteurs de la protéine de fusion ALK. La majorité des patients atteints de CPNPC présentent ou présenteront une maladie avancée ou métastatique. Le traitement de ces patients vise à pallier les symptômes et à prolonger la survie. Le crizotinib est le traitement de première intention d'usage admis du CPNPC métastatique ALK-positif au Canada. Cependant, chez la majorité des patients, la maladie évolue habituellement dans les 12 mois pendant le traitement par le crizotinib. Le SNC semble être un siège fréquent d'évolution de la maladie au cours du traitement par le crizotinib, en raison sans doute de la faible pénétration du médicament dans le SNC. Les patients dont la maladie évolue au cours du traitement par le crizotinib, ou qui ne tolèrent pas ce médicament, disposent de peu d'options thérapeutiques comme la bichimiothérapie associant un sel de platine, la monochimiothérapie ou le céritinib (inhibiteur de la tyrosine kinase ALK de deuxième génération). Bien que le céritinib soit offert par l'entremise d'un programme d'accès spécial, les régimes publics d'assurance médicaments du Canada ne le remboursent pas pour l'instant. Le CEEP et le GOC conviennent que les traitements offerts sont limités et qu'il est important de disposer de traitements efficaces en cas d'évolution de la maladie pendant le traitement par le crizotinib ou d'intolérance à ce médicament.

## VALEURS ET ATTENTES DES PATIENTS

### Expérience des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules : lourd fardeau symptomatologique et forte toxicité des traitements actuels

Le CEEP a pris note des commentaires transmis par le groupe de défense des intérêts des patients (CPC) qui indiquent qu'un diagnostic de CPNPC s'accompagne d'un lourd fardeau de symptômes, y compris la fatigue, la perte d'appétit, la toux, la douleur et l'essoufflement. CPC signale que les traitements de référence du CPNPC ALK-positif, comme la chimiothérapie et l'irradiation totale du cerveau, sont associés à une toxicité élevée, à des effets secondaires importants et à des lésions cognitives irréversibles. Les patients ajoutent que d'autres traitements, tels que le crizotinib et le céritinib, sont considérés comme étant efficaces et tolérables. Des traitements plus efficaces sont cependant nécessaires après l'évolution de la maladie.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : maîtrise de la maladie, prise en charge des symptômes et tolérabilité des effets secondaires

Le CEEP a pris note des commentaires des patients indiquant leur préférence à l'égard de nouvelles options de traitement efficaces permettant de maîtriser la maladie et les symptômes, d'améliorer la QdV, de prolonger la survie tout en étant tolérables sur le plan des effets secondaires. Le Comité ajoute que les effets toxiques de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont particulièrement difficiles à supporter pour les patients, qui préféreraient des traitements moins toxiques et plus faciles à tolérer. Il note que l'alectinib présente un profil de toxicité favorable comparativement à la chimiothérapie et à la radiothérapie cérébrale, dont les effets toxiques sont importants et durables. Selon les patients traités par l'alectinib, le traitement permet de retarder ou d'éviter le recours à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Plus précisément, le traitement par l'alectinib permet aux patients atteints de métastases cérébrales de retarder ou d'éviter les lésions cognitives irréversibles causées par l'irradiation du cerveau.

Le Comité note également que l'alectinib représente une option de traitement par voie orale efficace, que les patients pourraient prendre facilement, leur laissant ainsi, à eux et à leurs aidants, plus de temps libre et réduisant par là même la consommation de ressources comparativement à la chimiothérapie intraveineuse et à la radiothérapie. Le CEEP constate que la majorité des patients qui ont été traités par l'alectinib ont éprouvé des effets secondaires tolérables et maitrisables, et que certains patients ont pu reprendre leurs activités professionnelles et familiales après le traitement. Le CEEP conclut que dans l'ensemble, le traitement par l'alectinib répond aux valeurs des patients, car il leur offre une option efficace de traitement par voie orale dont les effets secondaires sont tolérables.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a procédé à l'évaluation des analyses cout/efficacité et cout/utilité présentées par le demandeur à propos de l'emploi de l'alectinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif, avancé ou métastatique, préalablement traité par le crizotinib, par comparaison avec la chimiothérapie et le céritinib.

### Fondement du modèle économique : modèle de survie avec partition comportant trois états de santé

Le modèle pharmacoeconomique comporte trois états de santé : absence d'évolution de la maladie, évolution de la maladie et décès. La SSP et la SG déterminent la proportion de patients dans chacun des trois états de santé à chaque cycle.

Les couts pris en compte dans l'analyse incluent le prix du médicament, les couts d'administration du médicament, les couts des soins de soutien, ainsi que les couts liés au traitement des EI et des métastases du SNC.

Principales sources de données :

Essai clinique ALUR

- SSP obtenue avec l'alectinib et la chimiothérapie
- Durée du traitement par l'alectinib et la chimiothérapie
- Valeurs d'utilité associées à l'alectinib et à la chimiothérapie (avant l'évolution de la maladie)
- EI associés à l'alectinib et à la chimiothérapie

Essais cliniques NP28761 et NP28673 (deux études de phase II comportant un seul groupe et évaluant le traitement par l'alectinib chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif préalablement traité par le crizotinib)

- SG obtenue avec l'alectinib

Une étude de cohorte menée par Ou et coll. examinant les effets de la poursuite du traitement par le crizotinib après l'évolution de la maladie chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé

- SG obtenue avec la chimiothérapie

Essai clinique ASCEND-5 (essai comparatif randomisé de phase III ayant comparé le traitement par le céritinib et la chimiothérapie chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif préalablement traité par chimiothérapie et crizotinib)

- SSP obtenue avec le céritinib (MAR portant sur les études ASCEND-5 et ALUR)
- Valeurs d'utilité associées au céritinib (avant l'évolution de la maladie)
- Taux d'EI associés au céritinib

Base de données de dossiers de santé électroniques de Flatiron

- SG obtenue avec le céritinib (analyse avec ajustement des scores de propension, regroupant les données sur le céritinib figurant dans la base de données et les données sur l'alectinib issues des études de phase II).

Labbe et coll.

- Valeurs d'utilité après l'évolution de la maladie pour tous les traitements.

### Couts liés au médicament : cout élevé de l'alectinib

Le prix courant de l'alectinib est de 42,17 \$ la gélule de 150 mg. À la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour, le traitement par l'alectinib revient à 337,36 \$ par jour ou à 9 446,08 \$ par période de 28 jours.

Le cout de la chimiothérapie, chez le patient de 80 kg, va comme suit :

- Le pemetrexed coûte 0,62 \$ le milligramme. La dose recommandée est de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines. Le cout du traitement s'élève à 558 \$ par cycle de trois semaines, à 26,57 \$ par jour et à 744 \$ par période de 28 jours.

- Le docétaxel coûte 3,43 \$ le mg. La dose recommandée est de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines. Le coût du traitement s'élève à 463 \$ par cycle de trois semaines, à 22,05 \$ par jour et à 617 \$ par période de 28 jours.

Le prix courant du céritinib est de 52 \$ la gélule de 150 mg. À la dose recommandée de 750 mg deux fois par jour, le céritinib coûte 260 \$ par jour et 7 280 \$ par période de 28 jours.

### Estimation du rapport coût/efficacité : au prix indiqué, l'alectinib est probablement rentable comparativement à la chimiothérapie, mais pas rentable comparativement au céritinib

Le CEEP indique que la meilleure estimation du GOE pour la comparaison entre le traitement par l'alectinib et la chimiothérapie varie de 87 357 \$ à 159 544 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) et qu'elle diffère de celle présentée par le demandeur (84 444 \$ par AVAQ). La meilleure estimation du GOE pour la comparaison entre les traitements par l'alectinib et le céritinib varie de 36 935 \$ à 224 235 \$ par AVAQ et diffère de celle présentée par le demandeur (67 903 \$ par AVAQ).

Le CEEP mentionne que les données de l'étude ALUR sur la SG ont été obtenues sur une courte échéance et que les permutations de traitement ont été fréquentes. Les estimations comparatives indirectes de la SG ont donc été obtenues à partir de diverses sources, à savoir des études de phase II pour l'alectinib, une étude de cohorte (Ou et coll.) pour la chimiothérapie et la base de données de dossiers de santé électroniques de Flatiron pour le céritinib. Le CEEP précise également que les patients de l'essai clinique ont poursuivi le traitement après l'évolution radiologique de la maladie tant qu'ils en tiraient un effet bénéfique. Le Comité note que le modèle tient compte du coût du traitement par l'alectinib après l'évolution radiologique de la maladie (jusqu'à la perte du bénéfice clinique) en modélisant les données sur le délai écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement provenant de l'étude ALUR. Selon le CEEP, le GOE a relevé un certain nombre de limites dans le modèle présenté, y compris, mais pas exclusivement :

- l'utilisation d'un horizon temporel de 10 ans alors que la durée de suivi est limitée dans l'essai clinique;
- l'utilisation de données comparatives indirectes pour estimer et prédire la SG lors des traitements par l'alectinib et ses comparateurs (chimiothérapie et céritinib);
- le modèle statistique choisi pour estimer la SSP et le délai écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement;
- l'utilisation de coûts d'acquisition des médicaments différents pour les traitements comparateurs.

Le GOE a procédé à une nouvelle analyse visant à prendre en compte les limites du modèle présenté, soit :

- Le raccourcissement de l'horizon temporel à cinq ans sur la recommandation du GOC afin de refléter de manière plus plausible sur le plan clinique la survie de cette population de patients.
- L'utilisation du modèle statistique comportant le meilleur ajustement (modèle exponentiel) pour estimer la SSP et le délai écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement.
- L'analyse de la SG relative avec la chimiothérapie comparativement à l'alectinib, avec le céritinib comparativement à l'alectinib, et l'étude de deux scénarios extrêmes.
- Le remplacement des coûts d'acquisition des médicaments par les coûts fournis par le PPEA provenant d'IMS Brogan.

Le CEEP indique en outre que le modèle ne tient pas compte des traitements administrés après l'évolution de la maladie suivant la chimiothérapie, ce qui peut mener à une sous-estimation des coûts totaux pour le groupe de la chimiothérapie. Il note que les coûts d'acquisition des médicaments influent le plus sur le coût différentiel, tandis que les estimations de la SG et l'horizon temporel influent le plus sur l'efficacité différentielle. Le CEEP considère que le manque d'estimations comparatives directes de la SG introduit un degré élevé d'incertitude dans les estimations indirectes de l'effet clinique du traitement par l'alectinib comparativement à la chimiothérapie et au céritinib, et par voie de conséquence dans les estimations du rapport coût/efficacité différentiel dérivées de ces paramètres. Le Comité partage les points de vue du GOE et du GOC indiquant qu'un horizon temporel plus court est plus plausible d'un point de vue clinique dans cette population particulière de patients et que l'utilisation de données indirectes génère une forte incertitude dans les estimations du rapport coût/efficacité de l'alectinib par rapport à ses comparateurs. Dans l'ensemble, le CEEP appuie les meilleures estimations du GOE quant aux valeurs du RCED pour la comparaison de l'alectinib avec la chimiothérapie et le céritinib. Il conclut que la valeur réelle du RCED de l'alectinib, comparativement à la chimiothérapie, est probablement proche de la limite inférieure des nouvelles estimations du GOE, et que le traitement par l'alectinib est donc sans doute rentable par rapport à la chimiothérapie. Il conclut aussi que la valeur réelle du RCED de l'alectinib, comparativement au céritinib, est probablement proche de la limite supérieure des nouvelles estimations du GOE. Il ajoute que la gamme des meilleures estimations du GOE est vaste, ce qui donne à penser que ces estimations sont entachées d'une forte incertitude. Le CEEP conclut donc qu'au prix soumis, l'alectinib n'est vraisemblablement pas rentable par rapport au céritinib, et qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament sera nécessaire. Dans l'ensemble, le CEEP met en garde contre la grande

incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité de l'alectinib et de ses comparateurs, due à l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris en compte la rétroaction du demandeur réfutant le fait que la valeur réelle du RCED de l'alectinib comparativement au céritinib est probablement proche de la limite supérieure des nouvelles estimations du GOE, car aucune donnée ne montre qu'une valeur extrême de la SG serait plus probable. Le demandeur prétend que le scénario le plus défavorable choisi, dans lequel la valeur de la SG se situe à limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, est un scénario extrême et que l'estimation probable de cette valeur devrait être pondérée par son degré de probabilité. Le CEEP mentionne que le modèle pharmacoéconomique présenté utilise des données indirectes pour estimer l'efficacité comparative de l'alectinib, de la chimiothérapie et du céritinib. Le CEEP rappelle que les données sur la SG tirées d'études non comparatives comportent beaucoup d'incertitudes et ne permettent pas d'obtenir des renseignements précis sur l'effet différentiel de l'alectinib comparativement à celui du céritinib. De façon générale, le CEEP note la forte incertitude associée aux estimations du rapport cout/efficacité, qui est attribuable à l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité dans l'évaluation économique.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et incidence budgétaire : population peu nombreuse de patients porteurs d'une mutation ALK, possibilité d'utilisation hors indication dans le traitement de première intention

Les commentaires du GCP mettent en évidence divers aspects de la mise en œuvre du traitement par l'alectinib. Le Comité invite les autorités sanitaires à tenir compte du besoin à court terme et temporaire du traitement par l'alectinib pour les patients qui reçoivent actuellement, ou viennent de terminer, un traitement par chimiothérapie ou par inhibiteur du point de contrôle immunitaire, au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'alectinib. Le CEEP convient qu'il serait raisonnable d'offrir le traitement par l'alectinib à ces patients.

Dans l'ensemble, le CEEP, en accord avec le GOE, estime que l'analyse d'impact budgétaire propre à l'Ontario est raisonnable. Le CEEP note que l'impact budgétaire sera variable d'une province à une autre en fonction de la couverture des médicaments anticancéreux administrés par voie orale. Il ajoute que seuls 4 % des cas de CPNPC sont ALK-positifs. Les patients concernés ont tendance à être plus jeunes, et il y aura surestimation ou sous-estimation de l'impact budgétaire selon la couverture des médicaments anticancéreux administrés par voie orale. Les facteurs qui influent le plus sur l'impact budgétaire incluent le nombre de patients traités par l'alectinib ou les comparateurs, la part de marché de l'alectinib et les coûts d'acquisition des médicaments.

Le Comité a pris note des commentaires du GCP qui a demandé des précisions sur la mise en œuvre du traitement par l'alectinib. Il a examiné la définition du critère « jusqu'à la perte du bénéfice clinique » précisé dans la demande de remboursement. Le Comité indique que les patients de l'étude ALUR pouvaient continuer à recevoir l'alectinib après la progression radiologique de la maladie s'ils en retiraient un effet bénéfique. Il a discuté des diverses situations cliniques pouvant nécessiter la poursuite du traitement au-delà de la progression radiologique de la maladie selon la définition admise, afin de contenir la maladie. Cela étant, il conclut que le traitement par l'alectinib devrait être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression d'importance clinique de l'avis de l'oncologue traitant. Le CEEP a également discuté de la possibilité d'utilisation hors indication dans le traitement de première intention, en particulier chez les patients qui présentent déjà des métastases du SNC. Il note que l'étude ALUR ne compte pas de patients n'ayant jamais été traités; l'examen du traitement par l'alectinib en première intention dépasse donc la portée de cette revue. Il précise qu'une demande de remboursement de l'alectinib pour les patients qui n'ont jamais reçu de traitement ne pourrait se faire avant que Santé Canada n'autorise le médicament dans cette indication et devrait faire l'objet d'un examen par le PPEA.

Le Comité prend note de la demande du GCP concernant la clarification de la définition de l'intolérance au crizotinib afin de pouvoir déterminer l'admissibilité au traitement par l'alectinib, car il peut arriver que des patients soient considérés comme intolérants au crizotinib après avoir reçu une seule dose du médicament. Le CEEP ajoute que les cas d'intolérance au crizotinib sont rares et que leur détection relève du jugement de l'oncologue traitant.

Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Les cliniciens indiquent que la séquence probable de prescription des médicaments sera la suivante : le crizotinib en première intention, le céritinib ou l'alectinib en deuxième intention et, en troisième intention, l'inhibiteur de deuxième génération de l'ALK qui n'a pas été utilisé en deuxième intention. Le CEEP note qu'aucun essai clinique ne fournit de données renseignant sur la séquence optimale d'administration

de l'alectinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC ALK-positif, localement avancé ou métastatique. Bien que l'étude ALUR ait admis des patients déjà traités par le crizotinib et une bichimiothérapie comportant un sel de platine, le CEEP présume que l'alectinib sera employé en deuxième intention après l'évolution de la maladie au cours du traitement par le crizotinib, que la bichimiothérapie sera administrée en troisième intention, et qu'elle sera suivie d'une monochimiothérapie ou d'un traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Le Comité reconnaît toutefois qu'il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité de l'alectinib et des autres inhibiteurs de tyrosine kinase offerts (p. ex., le cécitinib) ni sur la séquence appropriée d'administration de ces traitements chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif dont l'état a évolué au cours du traitement par le crizotinib. Le CEEP estime qu'il serait utile que les provinces élaborent de concert une approche nationale et uniforme concernant la séquence optimale d'administration des traitements au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'alectinib.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'alectinib est une petite molécule administrée par voie orale, compétitive de l'ATP, qui inhibe la tyrosine kinase du lymphome anaplasique (ALK).</li> <li>Gélule à 150 mg</li> <li>Posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour (voie orale)</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer du poumon non à petites cellules, ALK-positif, localement avancé ou métastatique</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quatre pour cent de tous les cas de cancer du poumon non à petites cellules sont ALK-positifs.</li> <li>Les métastases du système nerveux central sont assez courantes dans les cancers du poumon ALK-positifs; elles sont présentes au moment du diagnostic chez une proportion de patients pouvant atteindre 30 %, et elles apparaissent chez plus de 50 % des patients traités par le crizotinib.</li> <li>L'apparition de métastases cérébrales s'accompagne d'une détérioration de la qualité de vie et d'un raccourcissement de la survie.</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bichimiothérapie associant un sel de platine</li> <li>Pemetrexed</li> <li>Docétaxel</li> <li>Céritinib</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les taux de réponse à la chimiothérapie sont de 20 % environ, et les réponses ne durent en général que quelques mois.</li> <li>La progression de la maladie survient habituellement dans un délai de trois à quatre mois, après quoi les patients ont besoin d'autres options de traitement.</li> </ul>

## 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 :

#### **Membres du CEEP durant les délibérations concernant la recommandation initiale :**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient suppléant
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahan, patiente
Mike Doyle, économiste de la santé	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue

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

- Les D<sup>rs</sup> Craig Earle, Winson Cheung et Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

#### **Membres du CEEP durant les délibérations concernant la recommandation finale :**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient suppléant
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente

D<sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre  
D<sup>r</sup> Craig Earle, oncologue

Carole McMahon, patiente  
D<sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue

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

- Les D<sup>rs</sup> Kelvin Chan et Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Cameron Lane, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

## Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen de l'alectinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, un membre a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, un membre 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. Hoffmann-La Roche, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

## Usage de la présente recommandation

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

## Avis de non-responsabilité

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quels sont l'effet bénéfique et l'innocuité de l'alectinib comparativement au céritinib particulièrement dans le sous-groupe de patients ayant des métastases au SNC, sachant qu'il n'y a pas de comparaison directe entre l'alectinib et le céritinib?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP ne peut se prononcer avec certitude sur l'effet de l'alectinib comparativement à celui du céritinib sur le plan de résultats importants dans la prise de décisions telles la survie globale, la survie sans progression et la qualité de vie, en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité. Il conclut que l'alectinib n'est probablement pas rentable comparativement au céritinib. Toutefois, les estimations du rapport cout/efficacité sont entachées d'une grande incertitude en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée.</li> <li>Selon le Groupe d'orientation clinique du PPEA et les cliniciens inscrits, l'alectinib a une meilleure activité au SNC et un profil de toxicité plus favorable que le céritinib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP aimerait avoir des précisions au sujet de la durée de traitement et des critères d'arrêt de traitement.</li> <li>Le GCP aimerait savoir ce que l'on entend par « jusqu'à la perte du bénéfice clinique ».</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par l'alectinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Toutefois, dans l'essai clinique ALUR, les patients pouvaient continuer le traitement après la progression de la maladie confirmée à la radiologie s'ils en retiraient toujours un bénéfice sur le plan clinique.</li> <li>Il peut y avoir des situations cliniques où le traitement pourrait se poursuivre même s'il y a progression de la maladie confirmée à la radiologie afin de contenir la maladie et d'en réduire les répercussions sur les patients. Le CEEP conclut que le traitement par l'alectinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie jugée d'importance clinique par l'oncologue traitant.</li> <li>La durée de traitement est beaucoup plus longue dans le groupe de l'alectinib que dans le groupe de la chimiothérapie (20 semaines versus 6 semaines).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si l'intolérance au crizotinib n'est pas définie, le seuil de tolérance pourrait être bas et il se pourrait que des patients soient considérés comme étant intolérants après une seule dose du médicament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selon toute probabilité, très peu de patients seront intolérants au crizotinib. L'intolérance sera déterminée par le patient et son oncologue traitant.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP aimerait connaître la séquence d'administration des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK préférée des cliniciens (pour déterminer l'adoption et l'impact budgétaire).</li> <li>Le GCP aimerait avoir l'avis du CEEP sur la séquence d'administration des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK, de la chimiothérapie et de l'immunothérapie dans le traitement du CPNPC ALK positif.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La séquence optimale de l'alectinib et des autres traitements est inconnue.</li> <li>Bien que l'essai clinique ALUR compte des patients traités auparavant par le crizotinib et une bichimiothérapie renfermant un sel de platine, le CEEP convient que l'alectinib sera probablement prescrit en deuxième intention lorsque la maladie aura progressé pendant le traitement par le crizotinib, qu'il sera suivi de la bichimiothérapie avec sel de platine en troisième intention et, par la suite, de la monochimiothérapie ou d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Toutefois, il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes au sujet de l'efficacité ou de l'innocuité, ou de la séquence optimale de l'alectinib et des autres médicaments (p. ex. le céritinib) dans le traitement du CPNPC ALK positif qui a progressé pendant le traitement par le crizotinib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP est préoccupé par la possibilité d'utilisation hors indication dans le traitement de première intention.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'essai clinique ALUR ne compte pas de patients qui n'ont pas été traités auparavant; par conséquent, le traitement de première intention par l'alectinib déborde du cadre du présent examen. La demande de remboursement de l'alectinib en première intention ne pourrait être présentée avant que Santé Canada autorise l'usage du médicament dans cette indication et elle devrait faire l'objet d'un examen par le PPEA.</li> </ul>