

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

Médicament	Brigatinib (Alunbrig)
Critère de remboursement demandé	Comme monothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament.
Demandeur	Takeda Canada
Fabricant	Takeda Canada
Date de l'avis de conformité	26 juillet 2018
Date de présentation de la demande	24 octobre 2018
Parution de la recommandation initiale	31 mai 2019
Parution de la recommandation finale	1 ^{er} août 2019

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

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La présente recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le brigatinib (oral) coute 336,96 \$ par comprimé de 90 mg ou de 180 mg. 90 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis 180 mg une fois par jour. Cout par cycle de 28 jours : 9 435 \$.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" 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 ne recommande pas le remboursement du brigatinib (Alunbrig) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif), localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du brigatinib par rapport à l'alectinib, au céritinib ou à la monochimiothérapie, étant donné les limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase II disponible. Bien que le CEEP soit persuadé que le brigatinib produit une réponse tumorale, il n'est pas en mesure de déterminer ce qui le distingue des autres traitements offerts étant donné l'absence de données comparatives robustes sur les critères d'évaluation importants dans la prise de décision, comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QV). Étant donné la disponibilité d'autres traitements à la suite d'une progression de la maladie au cours d'un traitement par le crizotinib ou d'une intolérance à ce médicament, le CEEP n'est pas certain que le brigatinib comble un besoin.</p> <p>Le CEEP constate que le brigatinib s'aligne sur des valeurs des patients en ce sens qu'il produit une activité antitumorale dont les effets secondaires sont gérables et qu'il constitue une autre option thérapeutique. Toutefois, il n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur le bénéfice du brigatinib par rapport à d'autres options thérapeutiques.</p> <p>Le CEEP ne peut tirer de conclusions sur le rapport cout/efficacité du brigatinib par rapport à celui de l'alectinib, du céritinib ou de la monochimiothérapie en raison de l'incertitude entourant les bénéfices différentiels relatifs à la survie utilisés dans le modèle économique.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Possibilité de reconsidération pour appuyer le remboursement</p> <p>Le CEEP considère qu'il est possible d'effectuer un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III chez la population de patients pour laquelle un remboursement est demandé. De nouvelles données cliniques qui comparent le brigatinib aux traitements offerts actuellement au Canada aux patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK ou qui présentent une intolérance à ce médicament pourraient constituer la base d'une reconsidération par le PPEA si des données comparatives sur l'efficacité, qui sont importantes dans la prise de décision, comme la SSP, la SG et la QV sont disponibles.</p>

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

En 2018, il y aurait eu 28 600 nouveaux diagnostics de cancer du poumon et 21 100 décès associés à cette maladie au Canada. Le CPNPC représente environ 85 % de tous les cas de cancer du poumon et on s'attend à ce qu'environ 4 % des patients atteints d'un CPNPC présentent une mutation du gène ALK. Le traitement de première intention de référence d'un CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib. En cas de progression de la maladie ou d'intolérance au crizotinib, le traitement de deuxième intention actuel comprend les inhibiteurs de l'ALK (alectinib ou céritinib) et le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les options de traitement de troisième intention sont les monochimiothérapies (p. ex., le docétaxel, le pemetrexed) ou les immunothérapies. Le CEEP reconnaît que même s'il existe des options thérapeutiques dans le traitement du CPNPC ALK-positif chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament, il faut continuer à chercher des traitements efficaces dotés de profils de toxicité plus faciles à gérer pour ces patients.

Le CEEP a délibéré sur deux essais ouverts, multicentriques et non comparatifs (ALTA, un essai de phase II, et l'étude 101, un essai de phase I/II) qui ont étudié le traitement par le brigatinib chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui a progressé au cours du traitement par le crizotinib. Les principales données probantes utilisées pour appuyer la demande proviennent de l'essai ALTA et ont été complétées par celles d'un sous-groupe très restreint de patients provenant de l'étude 101. Les patients de l'essai ALTA ont été répartis au hasard pour recevoir le brigatinib soit à raison de 90 mg une fois par jour (groupe A), soit à raison de 180 mg une fois par jour (après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour) (groupe B); toutefois, aucune comparaison déductive n'a été réalisée entre les deux groupes. La présente évaluation ne porte que sur le groupe B, car la dose utilisée dans le groupe A n'est pas en conformité avec le schéma posologique approuvé par Santé Canada. Bien que le CEEP considère que l'essai ALTA et l'étude 101 sont des essais non randomisés menés de façon appropriée, on ne peut en tirer que des conclusions limitées. De plus, bien que l'ampleur de la réponse tumorale objective observée avec le brigatinib dans les deux essais soit importante, la robustesse des données, à cause des biais propres aux essais non comparatifs, et l'utilisation de la réponse tumorale comme mesure principale du bénéfice constituent des sources de préoccupation. Le taux de réponse objective (TRO) est un substitut incertain de la survie pour la plupart des tumeurs solides et aucun des essais ne fournit de données probantes comparatives sur la SSP, laquelle est devenue le principal facteur déterminant du choix du traitement dans le contexte actuel où de multiples traitements ciblant l'inhibition de l'ALK sont offerts. L'ampleur de l'effet du brigatinib par rapport aux traitements existants reste incertaine étant donné l'absence de données comparatives et de résultats à long terme importants aux yeux des patients, comme la SG, la SSP et la QV. Par ailleurs, les essais de phase II servent surtout à générer des hypothèses et à déterminer si le médicament est suffisamment prometteur pour procéder à un essai de confirmation de phase III. Il est possible de réaliser un ECR de phase III dans ce contexte. Des examens du PPEA réalisés antérieurement pour ce type de traitement reposent sur des ECR de confirmation de phase III, et un essai de phase III portant sur le brigatinib est en cours chez cette population de patients. Il pourrait apporter des éclaircissements sur l'efficacité comparative du brigatinib par rapport à un traitement de référence (alectinib).

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires fournis par le demandeur et un groupe de défense des intérêts des patients voulant que l'ampleur générale du bénéfice associé à la SSP démontrée dans l'essai ALTA soit sans précédent. En outre, les bénéfices associés à la SSP médiane observés dans les essais sur le céritinib et l'alectinib concordent entre leurs essais de phase II et III respectifs; par conséquent, on doit s'attendre à une concordance similaire des bénéfices associés à la SSP pour le brigatinib entre les essais de phase II et III. Le Comité rappelle que les essais de phase II visent principalement à documenter les paramètres d'innocuité et à déterminer si l'estimation de l'effet d'un nouveau médicament est suffisante pour procéder à des essais de confirmation de phase III. Le but des essais de phase II n'est pas de fournir des estimations définitives d'efficacité. De plus, il est possible de réaliser un ECR de phase III (p. ex., l'essai ALTA 3 en cours) qui oppose le brigatinib à un traitement de référence chez la population visée, et des données cliniques provenant d'ECR sont nécessaires pour apporter des éclaircissements sur l'efficacité comparative du brigatinib par rapport à des traitements de référence en fonction de critères d'évaluation qui sont importants dans la prise de décision, comme la SSP, la SG et la QV.

Le CEEP a discuté des résultats rapportés par les patients provenant de l'essai ALTA et il en ressort que le brigatinib n'a aucun effet néfaste sur la QV. Toutefois, le nombre de patients ayant fourni des scores relatifs à la QV diminue considérablement au cours de la première année. Le Comité en arrive à la conclusion qu'étant donné le mode ouvert de cet essai, l'absence d'un groupe de comparaison et la courte durée du suivi, l'incertitude des résultats relatifs à la QV est considérable.

Le CEEP s'est penché sur l'innocuité du brigatinib et est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) pour dire que le profil de toxicité du brigatinib semble gérable et conforme au profil d'innocuité des traitements courants de deuxième intention par un inhibiteur de l'ALK. Les événements indésirables apparus au traitement (EIAT) les plus fréquents sont la nausée, la diarrhée, la céphalée et la toux. Les EIAT de grade ≥ 3 les plus fréquents sont l'hypertension, la pneumonie, l'élévation du taux de lipase et l'élévation du taux sanguin de créatine kinase. Toutefois, le fait que l'essai ALTA soit non randomisé rend difficile l'interprétation des résultats sur l'innocuité du brigatinib, puisque tous les patients ont reçu le même traitement.

Dans l'ensemble, le CEEP n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du brigatinib par rapport à l'alectinib, au céritinib ou à la monochimiothérapie dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament. Bien que le CEEP soit persuadé que le brigatinib produit une réponse tumorale, il n'est pas en mesure de déterminer ce qui le distingue des autres traitements offerts étant donné l'absence de données comparatives et de résultats à long terme importants aux yeux des patients, comme la SG, la SSP et la QV. Étant donné l'existence d'autres traitements à la suite d'une progression de la maladie au cours du traitement par le crizotinib ou d'une intolérance à ce médicament, on ne peut affirmer que le brigatinib comble un besoin. Le CEEP réitère que l'essai randomisé sur le brigatinib en cours pourrait apporter des précisions sur l'efficacité du brigatinib par rapport aux options thérapeutiques utilisées actuellement dans ce contexte.

Par ailleurs, lors du réexamen, le CEEP a discuté des commentaires du demandeur qui souligne que selon les commentaires des cliniciens inscrits, l'utilisation clinique du brigatinib après le crizotinib montre des résultats favorables concernant la SSP et les effets toxiques comparativement au céritinib après le crizotinib. Toutefois, le mandat du CEEP est de formuler des recommandations fondées sur des données probantes et le degré d'incertitude entourant l'ampleur des bénéfices associés à la SSP et à la SG du brigatinib est élevé en raison des limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase II fourni.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients. Bien que peu de patients interrogés aient été traités par le brigatinib, ils accordent de l'importance aux traitements qui retardent la progression de la maladie, améliorent la QV, ont des effets secondaires gérables, accroissent leur autonomie, peuvent être administrés à domicile et diminuent le fardeau financier. Bien que le Comité reconnaisse que le brigatinib produit une activité antitumorale dont les effets secondaires sont gérables, il n'est pas certain que les données probantes actuelles démontrent que le brigatinib améliore la SSP, la SG ou la QV comparativement aux options thérapeutiques actuelles. Le brigatinib est un traitement par voie orale qui pourrait être administré à domicile et les patients accordent de l'importance à d'autres options thérapeutiques qui correspondent à leur génotype. Le CEEP en arrive à la conclusion que le brigatinib s'aligne sur des valeurs des patients en ce sens qu'il produit une activité antitumorale dont les effets secondaires sont gérables et qu'il constitue une autre option thérapeutique. Toutefois, il n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur le bénéfice du brigatinib par rapport à d'autres options thérapeutiques.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du brigatinib comparativement à celui de l'alectinib, du céritinib et de la monochimiothérapie. En raison des limites considérables des données cliniques disponibles sur le brigatinib provenant des essais non comparatifs de phase II et de l'absence d'estimations robustes de l'efficacité comparative indirecte relative à la SSP et à la SG, il en arrive à la conclusion qu'il est impossible de tirer des conclusions valides sur le rapport cout/efficacité du brigatinib. Pour pallier l'absence de données issues de comparaisons directes, le demandeur a fourni des comparaisons de traitements indirectes (CTI) pour présenter des estimations de l'effet thérapeutique relatif du traitement à l'étude et de comparateurs. Le CEEP est d'accord avec l'équipe de méthodologie du PPEA et le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA pour dire que, compte tenu de la présence de plusieurs limites, dont un biais difficile à quantifier pour ce qui est de l'ancrage des estimations de l'effet, l'efficacité comparative du brigatinib et de ses comparateurs demeure incertaine. Les estimations de l'efficacité différentielle reposent en grande partie sur une hypothèse clinique clé selon laquelle les résultats sur l'efficacité observés dans l'essai ALTA et les CTI soumises se traduisent par des améliorations réelles et importantes de la SSP et de la SG pour le brigatinib par rapport à d'autres traitements offerts actuellement. Toutefois, étant donné les limites des estimations de l'effet thérapeutique provenant des essais cliniques de phase II disponibles et des analyses de CTI, et l'incapacité du modèle économique soumis de tenir compte de l'incertitude qui en découle dans les estimations des paramètres, le CEEP est d'accord pour dire que les estimations de l'efficacité clinique ne peuvent être utilisées pour établir des estimations fiables du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Par conséquent, le CEEP n'est pas en mesure de tirer une conclusion sur le rapport cout/efficacité et ne peut pas déterminer les RCED du brigatinib par rapport à l'alectinib, au céritinib ou à la monochimiothérapie dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament.

Le CEEP s'est penché sur la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du brigatinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament. Il a discuté de la demande d'éclaircissements du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant l'ordre des traitements, le bienfondé d'utiliser le brigatinib chez les patients

présentant une intolérance au crizotinib, le bienfondé de passer au brigatinib chez les patients qui ne tolèrent pas le céritinib en deuxième intention et les définitions justes de la progression de la maladie et de l'abandon du traitement. Le brigatinib est un schéma thérapeutique coûteux et l'analyse d'impact budgétaire soumise, applicable à l'échelle du Canada, sous-estime probablement l'impact budgétaire. Ce dernier est particulièrement sensible à la proportion de patients qui sont ALK-positifs et à la durée du traitement. Les principales limites de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sont la taille inconnue de la population de patients, les répercussions de l'alectinib dans le contexte de première intention et la part de marché du brigatinib.

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 de deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada (CPC) et l'Association pulmonaire de l'Ontario (APO);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur : Takeda Canada.

La recommandation initiale du CEEP était de ne pas recommander le remboursement du brigatinib (Alunbrig) dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP et le groupe de cliniciens inscrits d'Action Cancer Ontario sont d'accord avec la recommandation initiale. Le demandeur, le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits de CPC sont en désaccord avec celle-ci.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du brigatinib (Alunbrig) en monothérapie dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament.

Études retenues : deux études non comparatives, soit un essai de phase II et un essai de phase I/II

La revue systématique du PPEA comprend deux essais non randomisés : ALTA, un essai de phase II (n = 222), et l'étude 101, un essai de phase I/II (n = 137), qui répondent aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la présente revue. Les patients de l'essai ALTA ont été répartis au hasard pour recevoir du brigatinib par voie orale soit à raison de 90 mg une fois par jour (groupe A; n = 112), soit à raison de 180 mg une fois par jour (après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour) (groupe B; n = 110). Aucune comparaison statistique n'était prévue entre les groupes A et B en ce qui concerne l'efficacité ou l'innocuité. Il est à noter que cette revue du PPEA se limite aux résultats sur l'efficacité et l'innocuité provenant du groupe B de l'essai ALTA qui est en conformité avec le schéma posologique de 180 mg (avec le traitement préliminaire à 90 mg) approuvé par Santé Canada. Dans le cas de l'étude 101, seulement 18,2 % des patients (25 sur 137) participant à cet essai avaient déjà été traités par le crizotinib et ont reçu le brigatinib en conformité avec le schéma posologique actuellement approuvé par Santé Canada, soit 180 mg après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour.

ALTA est un essai clinique de phase II en cours qui évalue l'efficacité et l'innocuité du brigatinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC ALK-positif qui a progressé au cours du traitement par le crizotinib. Les patients de l'essai ALTA ont été répartis au hasard pour recevoir le brigatinib par voie orale soit à raison de 90 mg une fois par jour (groupe A; n = 112), soit à raison de 180 mg une fois par jour (après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour) (groupe B; n = 110). Les patients sont

stratifiés en fonction de caractéristiques présentes au début de l'essai, soit la présence de métastases cérébrales et la meilleure réponse au traitement par le crizotinib (soit une réponse complète [RC] ou une réponse partielle [RP]), évaluée par le chercheur. Aucune comparaison statistique n'était prévue entre les groupes A et B pour ce qui est de l'efficacité ou de l'innocuité.

Tous les patients du groupe B ont reçu le schéma posologique prévu. L'intensité de dose médiane du groupe B est de 174 mg par jour.

Les patients admissibles (18 ans) présentaient un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique, une progression de la maladie au cours du traitement par le crizotinib déterminée par le chercheur, au moins une lésion mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides version 1.1 (RECIST v1.1), des fonctions organiques et hématologiques adéquates et un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ou moins. Des patients ont été exclus sur la base des critères d'exclusion suivants : antécédents ou présence de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumonite iatrogène, de métastases au système nerveux central (SNC) symptomatiques qui sont instables sur le plan neurologique ou nécessitent une dose croissante de corticostéroïdes, de toute prise antérieure d'un inhibiteur de l'ALK autre que le crizotinib ou de crizotinib dans les trois jours précédant la première dose de brigatinib.

L'étude 101 est un essai de détermination de la dose de phase I/II à groupes multiples. Dans la phase I de cet essai, la dose de départ de 30 mg de brigatinib a été augmentée jusqu'à une dose totale de 300 mg par jour. La phase d'expansion de l'essai a consisté à administrer le brigatinib selon deux schémas posologiques : 90 mg une fois par jour et 180 mg une fois par jour après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour. Seulement 18,2 % des patients (25 sur 137) participant à cet essai avaient déjà été traités par le crizotinib et ont reçu le brigatinib en conformité avec le schéma posologique actuellement approuvé par Santé Canada, soit 180 mg après 7 jours de traitement préliminaire à raison de 90 mg une fois par jour.

Les patients inclus dans la phase I de l'essai devaient présenter des tumeurs malignes avancées autres que la leucémie, confirmées par un examen histologique. Dans la phase d'expansion de l'étude 101, les patients ont été recrutés et répartis dans cinq cohortes définies par des caractéristiques histologiques et moléculaires : 1) CPNPC avec un réarrangement du gène ALK et jamais traité par un inhibiteur de l'ALK; 2) CPNPC avec réarrangement du gène ALK résistant au crizotinib; 3) CPNPC positif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) T790M résistant à un inhibiteur de la tyrosine kinase EGFR; 4) autres cancers montrant des anomalies de gènes ciblées par le brigatinib (p. ex., ALK ou ROS1); 5) CPNPC avec réarrangement du gène ALK, traité ou non par le crizotinib et accompagné de métastases cérébrales mesurables et actives. Cet essai comportait également les critères d'admissibilité suivants : âge minimal de 18 ans, maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 et indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1.

Population étudiée : âge médian de 56 ans; 73 % des patients ont déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine; 67,5 % ont des métastases cérébrales au début de l'essai

L'âge médian des patients du groupe B (n = 110) de l'essai ALTA est de 56,5 ans, et les femmes comptent pour 58,2 % du groupe. Parmi les 110 patients, 69 % sont de race blanche, 27 % sont Asiatiques et 4 % sont d'une autre race. Des antécédents de tabagisme ont été déclarés par 47 patients (43 %). L'indice fonctionnel selon l'ECOG dans le groupe B était de 0 chez 45 patients (41 %), de 1 chez 56 patients (51 %) et de 2 chez 9 patients (8 %). La majorité des patients, soit 98,2 %, présentaient un adénocarcinome et 67,5 % des patients avaient des métastases cérébrales au début de l'essai. Parmi les patients du groupe B, 73,6 % avaient déjà subi une chimiothérapie quelconque, dont 72,7 % une chimiothérapie à base de sels de platine.

L'âge médian du sous-groupe de 25 personnes de l'étude 101 est de 57 ans, et les femmes comptent pour 44,0 % de ce sous-groupe. Parmi ces 25 patients, 80 % sont de race blanche, 12 % sont Asiatiques et 8 % sont d'une autre race. L'indice fonctionnel selon l'ECOG était de 0 chez 10 patients (40 %), de 1 chez 15 patients (60 %) et aucun des patients n'avait un indice fonctionnel de 2. La majorité des patients, soit 96 %, présentaient un adénocarcinome et 68 % des patients avaient déjà subi une chimiothérapie.

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse importants, mais incertains

Le principal critère d'évaluation de l'essai ALTA est le taux de réponse objective (TRO) confirmé par le chercheur, selon les critères RECIST v.1.1. Les critères d'évaluation secondaires sont le TRO confirmé par un comité d'examen indépendant (CEI), la réponse du SNC sous la forme de la SSP ou du TRO évalué par le CEI, la durée de la réponse, la SSP, la SG, l'innocuité, la tolérabilité, les symptômes de cancer du poumon rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) évaluée à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Au moment du premier rapport de l'essai, le TRO était de 54 % (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 43 à 65) dans le groupe B. À l'échéance de la collecte des données du 21 février 2017, il était de 55 %; enfin, à la dernière analyse des données, le TRO a été établi à 56,4 % (IC à 97,5 % de 46,6 à 65,8), dont une réponse complète chez 5 patients (4,5 %) et une réponse partielle chez 57 patients (51,8 %). La SSP évaluée par le chercheur lors du premier rapport de l'essai pour le groupe B était de 12,9 mois (IC à

95 % de 11,1 à non atteinte). Des estimations à plus long terme montrent que la SSP est légèrement plus longue à 15,6 mois (IC à 95 % de 11,1 à 21,0) sur la base du suivi du 29 septembre 2017.

En ce qui concerne les patients du groupe B de l'essai ALTA, la probabilité de survie à un an est de 80,1 % (IC à 95 % de 71 à 87) d'après les données extraites au 29 septembre 2017; la probabilité de survie à deux ans a été établie à 66 % (IC à 95 % de 56 à 74). La SG médiane dans le groupe B est de 34,1 mois (IC à 95 % de 27,7 à non atteinte), et 40 événements (36,4 %) sont survenus chez les 110 patients.

L'analyse des taux de réponse objective cérébrale (TROC) est stratifiée selon les métastases cérébrales mesurables et non mesurables présentes au début de l'essai. Dans le groupe B, 18 patients avaient des métastases cérébrales mesurables. Chez ces patients, le TROC est de 66,7 % (IC à 95 % de 41,0 à 86,7), et aucun patient n'a obtenu une réponse complète. Ce taux est demeuré constant à tous les moments d'analyse. Toujours dans le groupe B, les patients n'ayant que des métastases cérébrales non mesurables (n = 55) montrent un TROC confirmé de 18 % (IC à 95 % de 9 à 31), et 10 patients (18 %) ont obtenu une réponse complète cérébrale; ce résultat est demeuré constant à tous les moments d'analyse.

Le critère d'évaluation principal de la phase I de l'étude 101 est d'établir les recommandations posologiques pour la phase d'expansion. En ce qui concerne la phase d'expansion, le critère d'évaluation principal est le TRO évalué par le chercheur, selon les critères RECIST v.1.1, pour les quatre premières cohortes. Dans le cas de la cinquième cohorte, le critère d'évaluation principal utilisé est la réponse du SNC. Les critères d'évaluation secondaires sont le TRO, la SSP, la SG, la meilleure réponse des lésions cibles, la meilleure réponse globale, la durée de la réponse, l'innocuité et la tolérabilité. Seulement certains résultats sont rapportés dans le sous-groupe d'intérêt (n = 25). Le TRO chez les 25 patients recrutés de l'étude 101 est de 80 % (IC à 95 % de 59,3 à 93,2), et 20 patients ont répondu au traitement par le brigatinib. De ce nombre, 3 patients (12 %) ont obtenu une réponse complète au traitement et 17 patients (68 %) ont obtenu une réponse partielle, sur la base des données recueillies au 31 mai 2016. La SSP médiane pour les 25 patients de l'étude 101 à la dernière échéance de collecte des données, soit le 21 février 2017, est de 16,3 mois (IC à 95 % de 9,2 à 28,1). La probabilité de SSP estimée à cette même date est de 62 % (IC à 95 % de 40 à 78).

La probabilité de SG à un an du sous-groupe de 25 patients, d'après les données collectées au 21 février 2017, est estimée à 84 % (IC à 95 % de 63 à 94), la SG médiane étant de 29,5 mois (IC à 95 % de 21,4 à non atteinte). La probabilité de SG à deux ans est de 64 % (IC à 95 % de 42 à 79).

Résultats rapportés par les patients : les résultats sur la QV recueillis au cours de l'essai ALTA sont incertains

La QV est un critère d'évaluation secondaire de l'essai ALTA, mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée tous les mois; elle augmente jusqu'à sept mois après le début du traitement, puis diminue. Toutefois, les valeurs moyennes demeurent au-dessus de la moyenne de départ, même s'il y a de moins en moins de patients, soit moins de 50 %, qui fournissent des scores pour le questionnaire QLQ-C30 à partir du dixième cycle. Dans une évaluation de l'essai ALTA, présentée sous la forme d'un résumé, où l'on a évalué les résultats rapportés par les patients du début de l'essai au cinquième cycle (cinq mois de traitement), 80 % des scores obtenus pour le questionnaire QLQ-C30 rempli par tous les patients se sont améliorés ou n'ont montré aucune variation durant cette période, la moitié ayant connu une amélioration importante sur le plan clinique. Des modèles à effets mixtes multivariés sont employés pour évaluer les variations moyennes ajustées par rapport au début de l'essai. Le pourcentage de patients ayant rempli le questionnaire QLQ-C30 diminue pour atteindre 43 % (47 sur 110) au dixième cycle, le score moyen (écart-type) étant de 68,97 (22,43), et continue de diminuer par la suite, atteignant 30 % (33 patients) à 12 mois. Le suivi à l'aide du questionnaire QLQ-C30 se termine au cycle 21 (n = 2). La diminution du nombre de répondants entraîne une incertitude quant aux résultats sur la QV après un an et probablement plus tôt. Les estimations de la QVLS au douzième cycle ou plus tôt ne donnent peut-être pas un portrait juste des patients traités par le brigatinib pendant une plus longue période. La dernière évaluation a été réalisée 30 jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude. Par conséquent, la QVLS une fois que la maladie a progressé demeure largement inconnue. De plus, cet essai n'est pas randomisé et on ne connaît pas les répercussions du brigatinib sur la QV du patient par rapport à d'autres traitements.

Innocuité : profil de toxicité gérable

Le GOC a constaté que le brigatinib présente un profil de toxicité gérable par les cliniciens et conforme au profil d'innocuité des traitements courants de deuxième intention par un inhibiteur de l'ALK.

En ce qui concerne le groupe B de l'essai ALTA, tous les patients ont subi au moins un événement indésirable (EI). Soixante-douze patients (65,5 %) ont subi un EI de grade 3 ou plus et des EIAT graves sont survenus chez 50,9 % des patients. Vingt patients (18,2 %) ont subi un EIAT grave attribuable au traitement. La dose de brigatinib a été réduite chez 30 % des patients, et 59,1 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause d'un EIAT. Le taux d'abandon du traitement en raison d'un EIAT est de 10,9 %. Les EIAT les plus fréquents dans le groupe B sont la nausée (40 %), la diarrhée (38 %), la toux (34 %) et la céphalée (27 %). Les EIAT de grade 3 ou plus survenus chez au moins 3 % des patients sont les suivants : élévation du taux sanguin de créatine kinase (13 %),

hypertension (5 %), élévation de la lipase (5 %), éruption cutanée (4 %), pneumonite (4 %), élévation de l'aspartate aminotransférase (4 %), élévation de l'alanine aminotransférase (3 %), hyponatrémie (3 %), nausée (1 %) et élévation de l'amylase (2 %).

Des EI pulmonaires sont apparus précocement chez 14 des 219 patients traités (tous grades confondus, 6 %; grade 3 ou plus, 3 %) dans les groupes A et B; aucun de ces EI n'est survenu après le passage à 180 mg dans le groupe B. Le traitement par le brigatinib a pu être repris avec succès chez la moitié des patients.

Concernant l'étude 101, le demandeur a fourni les données liées à tous les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif traités par le brigatinib selon la posologie approuvée par Santé Canada, indépendamment d'un traitement antérieur par le crizotinib (n = 28). De ce groupe, 96,4 % patients (n = 27) ont subi au moins un EIAT, dont 20 (71,4 %) qui ont subi un EI de grade 3 ou plus et 42,9 % des EIAT graves. Trois patients (10,7 %) ont subi un EIAT grave lié au traitement. La dose de brigatinib a été réduite chez 21,4 % des patients, et 53,6 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause d'un EIAT. Le taux d'abandon du traitement en raison d'un EIAT est de 10,7 %. Les EIAT les plus souvent signalés sont la nausée (50 %), la diarrhée (50 %), la céphalée (46 %), la fatigue (43 %), l'arthralgie (36 %), la toux (43 %), la dorsalgie (36 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (32,1 %), la perte d'appétit (29 %), l'hypertension (29 %) et la dyspnée (25 %).

Des EI entraînant la mort dans les 30 jours suivant la dernière prise du médicament ou liée au médicament à l'étude ont été signalés dans les deux essais (essai ALTA [groupe B; n = 110] et étude 101 [n = 25]); 12 patients sur 138 (8,7 %) ont subi au moins un EI. Les causes de ces EI sont indiquées comme étant la progression de la tumeur chez huit patients (5,8 %) et la pneumonie, la mort subite, l'hydrocéphalie et l'urosepsie chez un patient chacun (0,7 %).

Limites : aucune donnée comparative directe entre le brigatinib et d'autres inhibiteurs de l'ALK (alectinib ou céritinib)

Une CTI soumise par le fabricant qui compare le brigatinib à l'alectinib, au céritinib, à la chimiothérapie, au retraitement par le crizotinib et aux soins de soutien optimaux chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif qui a progressé au cours du traitement par le crizotinib a été résumée et évaluée d'un œil critique à l'aide du questionnaire Indirect Treatment Comparison/Network Meta-analysis Study du groupe de travail de l'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*). Bien qu'il fasse partie de la CTI, le retraitement par le crizotinib n'est pas utilisé dans la pratique clinique. Les comparaisons indirectes ajustées par paire (CIAP) sans comparateur commun révèlent que le brigatinib améliore la SSP de façon statistiquement significative comparativement au céritinib et à la chimiothérapie. Il en va de même pour la SG comparativement au céritinib, mais les résultats sont incohérents lorsque le brigatinib est comparé à l'alectinib et à la chimiothérapie. On ne constate aucune différence entre le brigatinib et le céritinib ou la chimiothérapie pour ce qui est de l'abandon à cause des EI, et les résultats sont incohérents lorsqu'il est comparé à l'alectinib. Le brigatinib est associé à une plus faible probabilité d'EI de grade 3 ou 4 par rapport à l'alectinib; aucune différence n'est observée lorsqu'on le compare au céritinib, et les résultats sont incohérents lorsqu'il est comparé à la chimiothérapie. On n'y mentionne aucune donnée sur la QVLS. Des préoccupations ont été soulevées en ce qui a trait à la validité interne des résultats. Les principales limites de la CTI sont l'utilisation de CIAP sans comparateur commun, compte tenu de la probabilité d'un biais causé par les facteurs de pronostic et les modificateurs de l'effet manquants. L'utilisation des CIAP sans comparateur commun comme études comparatives directes dans les métaanalyses en réseau (MR) constitue une limite importante de ces dernières, de même que le double comptage des patients traités par le brigatinib, ce qui entraîne une précision faussement améliorée des MR. En raison de ces limites, les estimations de CIAP sans comparateur commun conviennent le mieux à l'analyse économique; toutefois, les estimations de l'efficacité et de l'innocuité comparatives obtenues sont probablement biaisées à cause de ces limites, et il est impossible de déterminer le sens du biais ni de le quantifier. Les estimations peuvent donc surestimer ou sous-estimer l'effet thérapeutique réel du brigatinib.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'un traitement qui ralentit la progression de la maladie

En 2018, il y aurait eu 28 600 nouveaux diagnostics de cancer du poumon et 21 100 décès associés à cette maladie au Canada. Le CPNPC représente environ 85 % de tous les cas de cancer du poumon et on s'attend à ce qu'environ 4 % des patients atteints d'un CPNPC présentent une mutation du gène ALK. Le traitement de première intention de référence du CPNPC ALK-positif avancé est le crizotinib. En cas de progression de la maladie ou d'intolérance au crizotinib, le traitement actuel de deuxième intention comprend les inhibiteurs de l'ALK (alectinib ou céritinib) et le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les options de traitement de troisième intention sont les monochimiothérapies (p. ex., le docétaxel, le pemetrexed) ou les immunothérapies. Le CEEP reconnaît que même s'il existe des options thérapeutiques dans le traitement du CPNPC ALK-positif chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament, il faut continuer à chercher des traitements efficaces dotés de profils de toxicité plus faciles à gérer pour ces patients.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires du demandeur, d'un groupe de cliniciens inscrits et d'un groupe de défense des intérêts des patients, selon lesquels il y a un besoin à combler en matière de nouvelles et

meilleures options thérapeutiques pour traiter le CPNPC avancé. Il y a effectivement un besoin à combler pour ce qui est des options thérapeutiques visant cette population de patients, et les médecins et les patients attachent de l'importance à la possibilité d'avoir d'autres choix thérapeutiques. Toutefois, comme les résultats de l'essai clinique de phase II disponible sont éminemment incertains et qu'il n'y a pas de données comparatives robustes au sujet des résultats importants dans la prise de décision, le Comité ne peut conclure avec certitude que le brigatinib vient répondre au besoin de traitements plus efficaces dans ce contexte.

Commentaires de cliniciens inscrits : le brigatinib constitue une option thérapeutique intéressante; l'alectinib et le céritinib sont les comparateurs les plus pertinents; l'ordre des autres traitements demeure inconnu

Le PPEA a reçu les commentaires de deux groupes de cliniciens. Il en ressort que pour la présente indication, les comparateurs les plus pertinents pour le brigatinib seraient le céritinib et l'alectinib (ce dernier selon la disponibilité). Les cliniciens de CPC ont également fait remarquer que dans les provinces où le céritinib n'est pas financé, le traitement de référence est le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les deux groupes de cliniciens sont d'accord pour dire que dans la pratique clinique, la population de patients admissible concorde avec celle de l'essai ALTA. Les cliniciens de CPC ajoutent que le brigatinib serait une excellente option pour les patients qui présentent une intolérance au crizotinib. D'après ce même groupe de cliniciens, le brigatinib comble un besoin chez la population visée, car les autres options thérapeutiques de deuxième intention après une progression de la maladie au cours du traitement par le crizotinib procurent des gains moins importants que le brigatinib sur le plan de la SSP. Les cliniciens d'Action Cancer Ontario (ACO) font remarquer que le besoin actuel sera comblé une fois que l'alectinib sera offert. Ils ajoutent que lorsque ce sera fait, la plupart des cliniciens choisiront l'alectinib comme traitement de première intention ou après une progression de la maladie au cours du traitement par le crizotinib. Les cliniciens de CPC font état de leur expérience clinique relative à l'utilisation du brigatinib après le crizotinib, laquelle montre des résultats favorables concernant la SSP et les effets toxiques comparativement à l'utilisation du céritinib après le crizotinib dans leur établissement respectif. Il y a une certaine divergence entre les groupes de cliniciens concernant l'ordre des médicaments utilisés actuellement dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique. Le groupe de CPC indique que le brigatinib remplacerait le céritinib comme traitement de deuxième intention après le crizotinib, à moins d'une contraindication. Il ajoute que chacun des inhibiteurs de l'ALK présente un profil de toxicité particulier et qu'ainsi chacun a une utilité et des avantages précis selon les affections comorbides des patients et les circonstances. Les cliniciens d'ACO préfèrent l'alectinib ou le céritinib comme traitement de première intention et voient le brigatinib, le céritinib ou l'alectinib comme des options de deuxième intention; toutefois, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour en recommander un de préférence à un autre.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif : option thérapeutique propre à la mutation, ralentissement de la progression de la maladie, amélioration de la QV, effets secondaires gérables, autonomie accrue, traitement possible à domicile et allègement du fardeau financier

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC) et l'Association pulmonaire de l'Ontario (OLA), ont fourni des commentaires au PPEA.

Le choc d'un diagnostic de cancer du poumon peut laisser les patients complètement anéantis et bouleversés, soucieux et inquiets au sujet des options thérapeutiques offertes, de la survie et de leurs proches. Les commentaires de CPC indiquent que chez les patients dont la maladie est ALK-positive, juste le fait de savoir qu'il existe un traitement qui cible leur mutation leur donne de l'espoir et la capacité d'affronter chaque jour de façon positive. L'OLA mentionne que la fatigue extrême et l'épuisement, la faiblesse, les difficultés respiratoires (comme l'essoufflement), la toux et la douleur comptent parmi les symptômes liés au cancer du poumon. Les symptômes varient souvent, ce qui affecte les activités et la planification quotidiennes et peut être difficile à gérer. Le cancer du poumon a des répercussions négatives sur les relations avec la famille et les amis, l'autonomie, le bien-être émotionnel et la situation financière, ce qui entraîne un fardeau émotionnel important suivi d'une dépression. De plus, plusieurs patients signalent que la communication et l'information concernant leur maladie et les options thérapeutiques offertes doivent être plus claires pour être en mesure d'affronter leur maladie et de planifier les prochaines étapes.

À l'heure actuelle, les traitements de deuxième intention à la suite d'une progression de la maladie pendant le traitement par le crizotinib sont la chimiothérapie ou la chimioradiothérapie, le céritinib et l'alectinib. Comme l'indique CPC, la chimiothérapie provoque de nombreux effets secondaires qui interfèrent avec les activités quotidiennes et exige de multiples, et souvent assez longues, visites à l'hôpital pour recevoir des perfusions intraveineuses. Même si ce ne sont pas tous les patients qui manifesteront des effets toxiques, la perspective de subir de la chimiothérapie est dévastatrice pour les patients. Par contre, ceux traités par le céritinib ont décrit leur expérience comme étant un prolongement de l'espoir, car ils pouvaient maintenir un niveau élevé de fonctionnement et une vie active. Les effets secondaires étaient gérables et pour de nombreux patients, le traitement est parvenu à maîtriser leur cancer, y compris les métastases cérébrales. Les patients qui ont reçu de l'alectinib ont également constaté une diminution de la taille de la tumeur et des symptômes du cancer du poumon. Étant donné que le céritinib et l'alectinib sont des

traitements administrés par voie orale, les patients et leurs aidants n'avaient pas à se soumettre à de longues visites à l'hôpital ou périodes de rétablissement.

En ce qui concerne les attentes en matière d'autres options thérapeutiques, CPC indique que l'accent est mis sur la possibilité de maîtriser les effets secondaires et la prolongation de la vie et de la QV. Plus précisément, les attentes des patients sont la capacité de maintenir un niveau élevé de fonctionnement, de continuer d'assumer leur rôle de parent, de travailler, de maintenir une vie de famille et de profiter de la vie (p. ex., voyager et prendre des vacances). CPC souligne également l'importance de mettre au point des traitements nouveaux et améliorés qui permettent de prolonger la survie, de donner aux patients de l'espoir pour l'avenir et de donner le temps d'attendre de nouvelles options thérapeutiques. L'OLA indique que les attentes des patients sont l'arrêt ou le ralentissement de la progression de la maladie, la diminution des effets secondaires, le maintien de la QV, l'administration des traitements à domicile et un fardeau financier moindre, voire nul, associé au nouveau traitement.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires fournis par le demandeur voulant que l'administration par voie orale du brigatinib, la posologie pratique d'une fois par jour (comparativement à huit fois par jour pour l'alectinib et à cinq fois par jour pour le céritinib) et le conditionnement sous emballage-coque facilitent la faisabilité de l'adoption. Selon le demandeur, le GCP a expressément souligné que l'administration par voie orale vient faciliter la mise en œuvre. En réponse aux commentaires du demandeur, le CEEP donne les précisions suivantes sur la posologie de l'alectinib, du céritinib et du brigatinib : 1) la posologie de l'alectinib est de 600 mg (quatre gélules de 150 mg) par voie orale deux fois par jour (dose totale quotidienne de 1200 mg); 2) la posologie du céritinib est de 750 mg (cinq gélules de 150 mg) par voie orale une fois par jour; 3) la posologie du brigatinib est de 90 mg par voie orale une fois par jour pendant les sept premiers jours; si la dose de 90 mg est tolérée, elle est augmentée à 180 mg par voie orale une fois par jour (médicament offert en comprimés de 30 mg, de 90 mg et de 180 mg). Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'il serait important de se pencher sur la commodité du schéma posologique du brigatinib comparativement à celui de l'alectinib et du céritinib une fois qu'il y aura suffisamment de données probantes qui donnent à penser que le bénéfice clinique du brigatinib est semblable à celui des autres inhibiteurs de l'ALK, ce qui n'a pas encore été établi.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires fournis par l'un des groupes de cliniciens inscrits selon lesquels de nouvelles données d'observation laissent entrevoir la possibilité d'offrir le brigatinib en deuxième intention après l'alectinib administré en première intention. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que faute de données suffisantes à ce sujet, la place du brigatinib après l'alectinib reste encore à déterminer.

Valeurs des patients au sujet du traitement : expérience favorable, maîtrise du cancer, effets secondaires gérables et bonne QV

CPC a fourni le point de vue de cinq patients traités par le brigatinib et de quatre aidants de ces patients. Trois thèmes clés se profilent concernant les patients traités par le brigatinib : 1) il est efficace pour maîtriser le cancer (y compris les métastases cérébrales); 2) ses effets secondaires sont gérables; 3) il permet aux patients d'avoir une bonne QV. En particulier, les patients indiquent que le brigatinib a stabilisé la maladie, diminué ou éliminé les métastases cérébrales, aidé à surmonter la résistance de la maladie au crizotinib et permis de poursuivre un mode de vie actif. Les effets secondaires fréquemment observés du brigatinib sont la fatigue, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales et les douleurs musculaires et articulaires. Quelques patients ont rapporté que le brigatinib a été mieux toléré et a eu moins d'effets secondaires que le crizotinib. CPC a indiqué que les patients ont pu poursuivre un mode de vie actif pendant leur traitement par le brigatinib.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité (AVAQ) et analyse cout/efficacité (années de vie)

Le GOE a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés par le gain d'AVAQ) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie) du brigatinib par rapport à l'alectinib, au céritinib ou à la monochimiothérapie (pemetrexed) dans le traitement du CPNPC ALK-positif métastatique chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG et les utilités.

Les couts pris en compte dans l'analyse sont ceux liés au prix du médicament, à l'administration (pemetrexed), à la prise en charge de la maladie pour tous les états de santé, aux EI et aux soins de fin de vie. Les couts liés aux traitements ultérieurs n'en font pas partie.

Couts liés au médicament : cout du traitement pour le brigatinib et ses comparateurs

- Le brigatinib (oral) coute 112,32 \$ par comprimé de 30 mg ou 336,96 \$ par comprimé de 90 mg ou de 180 mg.
Posologie : 90 mg par voie orale une fois par jour pendant les sept premiers jours; si la dose de 90 mg est tolérée durant cette période, elle est augmentée à 180 mg par voie orale une fois par jour.
Cout par cycle de 28 jours : 9 435 \$.
- L'alectinib (oral) coute 42,16 \$ par gélule de 150 mg.
Posologie : 600 mg (quatre gélules de 150 mg) par voie orale deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1200 mg).
Cout par cycle de 28 jours : 9 445,32 \$.
- Le céritinib (oral) coute 52 \$ par 150 mg.
Posologie : 750 mg (cinq gélules de 150 mg) par voie orale une fois par jour.
Cout par cycle de 28 jours : 7 280 \$.
- La monochimiothérapie (pemetrexed) (intraveineuse) coute 165,89 \$ par semaine.
Posologie : 500 mg/m² toutes les trois semaines.
Cout par cycle de 28 jours : 663,56 \$.

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude importante des estimations de l'efficacité clinique

L'analyse économique du demandeur a évalué le rapport cout/efficacité du brigatinib par rapport à l'alectinib, au céritinib ou à la monochimiothérapie (pemetrexed) dans le traitement du CPNPC ALK-positif métastatique chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement par un inhibiteur de l'ALK (crizotinib) ou qui présentent une intolérance à ce médicament.

Les nouvelles analyses du GOE concernant le rapport cout/efficacité font état de RCED comme étant les limites inférieures, sans limites supérieures, étant donné l'incertitude entourant l'efficacité clinique comparative des traitements. Dans le scénario de référence soumis, les RCED sont plus bas que les estimations des limites inférieures des RCED du GOE (RCED déterministes soumis par rapport aux RCED déterministes des limites inférieures réanalysés : 37 733 \$ contre 122 344 \$ comparativement à l'alectinib et 64 285 \$ contre 118 280 \$ comparativement au céritinib). Cela est principalement attribuable aux facteurs suivants :

- Les données sur la SG pour l'alectinib (suivi de 24 mois au lieu de 6,9 mois) : l'utilisation de données de suivi à jour sur une plus longue période a modifié la SG moyenne pour l'alectinib, passant de 18,8 mois à 29,1 mois, ce qui a réduit le rapport des risques instantanés (RRI) du brigatinib par rapport à l'alectinib de 1,62 à 1,35.
- La méthode d'analyse des CTI (CIAP au lieu de CIAP à effets fixes par MR) : pour la CIAP, le GOE a utilisé l'option des données groupées pour le brigatinib (essai ALTA plus étude 101) par rapport aux données de l'essai ALUR (alectinib) et de l'essai ASCEND-5 (céritinib et chimiothérapie) avec une analyse complète de la CIAP. Bien que la CIAP sans comparateur commun ait ses propres limites, l'utilisation de la MR aurait ajouté d'autres lacunes en raison du double comptage des patients traités par le brigatinib et du fait que des covariables importantes n'ont pas été recueillies dans tous les essais faisant partie des CIAP. Aucune technique statistique n'a été utilisée pour neutraliser ces limites.
- Le modèle des courbes de survie (modèle gamma au lieu du modèle log-logistique) : le modèle gamma a été choisi comme modèle de la SG pour le brigatinib, fondé sur l'utilisation d'une approche prudente à la modélisation à long terme.
- Les couts des EI (modification du cout des événements de grade 3 ou plus non graves pour une consultation auprès d'un spécialiste et visite de suivi au lieu de l'hospitalisation) : le modèle soumis dans le scénario de référence a présumé que tous des EI de grade 3 et plus survenus lors du traitement par le brigatinib ont entraîné une hospitalisation. Parallèlement, l'Agence européenne des médicaments indique que 49,7 % des EI de grade 3 et plus survenus chez les patients traités par le brigatinib ont entraîné une hospitalisation. Par conséquent, la réanalyse du GOE a estimé le cout moyen des EI de grade 3 ou plus non graves, qui étaient de courte durée, pour qu'il comporte une consultation auprès d'un spécialiste et une visite de suivi;
- La durée du traitement (se poursuit après la progression au lieu d'être limitée par la SSP) : le GOE a choisi une durée du traitement qui se poursuit pendant 1,54 mois après la progression de la maladie confirmée par une évaluation radiologique, sur la base de l'opinion du GOC.

Le GOE remarque que l'analyse soumise comporte plusieurs limites, particulièrement l'incertitude des données sur l'efficacité clinique comparative. Pour pallier l'absence de données issues de comparaisons directes, le demandeur a fourni des CTI pour présenter des estimations de l'effet thérapeutique relatif du traitement à l'étude et des comparateurs. L'équipe de méthodologie du PPEA et le GOE sont d'accord sur le fait que, compte tenu de la présence de plusieurs limites, dont un biais difficile à quantifier pour ce qui est de l'absence de comparateur commun dans l'estimation de l'effet, l'efficacité comparative du brigatinib et de ses comparateurs demeure incertaine (pour plus de détails sur les CTI, consulter le paragraphe sur les « limites »). Les estimations de l'efficacité différentielle reposent en grande partie sur une hypothèse clinique clé selon laquelle les résultats sur l'efficacité observés dans l'essai ALTA et les CTI soumises se traduisent par des améliorations réelles et importantes de la SSP et de la SG pour le brigatinib par rapport à d'autres traitements offerts actuellement. Toutefois, étant donné les limites des estimations de l'effet

thérapeutique provenant des essais cliniques de phase II disponibles et des analyses des CTI, et l'incapacité du modèle économique soumis de tenir compte de l'incertitude qui en découle dans les estimations des paramètres, les estimations de RCED réanalysées du GOE sont incertaines et ce dernier a choisi de ne placer aucune limite supérieure sur les estimations de RCED de son scénario de référence.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire probablement sous-estimé

Le CEEP s'est penché sur la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du brigatinib dans le traitement du CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé au cours du traitement par le crizotinib ou qui présentent une intolérance à ce médicament. Le GCP a demandé d'apporter des éclaircissements quant à l'existence de données qui comparent le brigatinib à l'alectinib et au céritinib, à l'utilisation du brigatinib après un traitement de première intention par l'alectinib et à la possibilité que la phase de traitement préliminaire de sept jours entraîne des erreurs de posologie et soit une source de confusion pour les patients. Il ajoute qu'il peut y avoir des pertes de médicament consécutives aux ajustements posologiques pour revenir de 180 mg à 90 mg par jour.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires fournis par le demandeur qui soulignent que le potentiel de perte de médicament est minime étant donné que l'intensité de dose relative médiane du groupe B de l'essai ALTA est de 99,5 %. En outre, ces données sont corroborées par celles provenant du programme de soutien aux patients du demandeur. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que bien que l'essai ALTA (groupe B) ne compte que 8 % des patients ayant un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2, dans la pratique clinique, les patients peuvent présenter des affections comorbides ou des limites fonctionnelles qui pourraient justifier des réductions de dose.

Le CEEP considère également que le brigatinib est un schéma thérapeutique coûteux et l'analyse d'impact budgétaire soumise, applicable à l'échelle du Canada, sous-estime probablement l'impact budgétaire. Ce dernier est particulièrement sensible à la proportion de patients qui sont ALK-positifs et à la durée du traitement. Les principales limites de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sont la taille inconnue de la population de patients, les répercussions de l'alectinib dans le traitement de première intention et la part de marché du brigatinib.

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 lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

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 ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	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 des personnes suivantes :

- D^{rs} Anil Abraham Joy et Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

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 ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- D^{rs} Kelvin Chan et Winson Cheung, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- D^r Anil Abraham Joy, qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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 l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du brigatinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un de ces membres 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 patientes, 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. Il n'y a aucune information confidentielle dans le présent document de recommandation.

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).