

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juillet 2017***Date d'examen par la Commission : 22 février 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 mars 2017
a fait l'objet d'une audition le 21 juin 2017.
L'avis définitif a été adopté le 5 juillet 2017.***crizotinib****XALKORI 200 mg, gélule**

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 625 6 8)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 626 2 9)

XALKORI 250 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 627 9 7)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 628 5 8)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L01XE16 (Inhibiteurs de la tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé. »

SMR	<p>Le SMR est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - faible en première ligne - modéré en seconde ligne et plus
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - données limitées (2 cohortes issues l'une d'une phase I et l'autre d'une phase II) avec un niveau de démonstration non optimal et portant sur un critère intermédiaire, - l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte, - l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1, <p>la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, XALKORI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
ISP	Absent.
Place dans la stratégie thérapeutique	XALKORI est un traitement de première ou seconde intention chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec réarrangement de ROS1.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en première ligne ou une monothérapie par docétaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) sans distinction du statut ROS 1, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans .</p> <p>Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012 Rectificatif du 25 août 2016 (extension d'indication à évaluer)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière, réservées aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement. Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation <u>d'impasse thérapeutique</u> a été accordée par l'ANSM en février 2016.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres anti néoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE16 crizotinib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités XALKORI (crizotinib) [200 mg et 250 mg, gélule], sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.

- XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.

- XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. » Cette dernière indication n'a pas encore été évaluée par la CT.

04 POSOLOGIE

« Le traitement par XALKORI doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK et ROS1

Une recherche du statut ALK ou ROS1 par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI (voir rubrique 5.1 du RCP).

La posologie recommandée de XALKORI est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée. »

05 BESOIN MEDICAL

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) diffère selon le stade du cancer. Aux stades précoces, le traitement de référence est la chirurgie. Cependant, les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30% de ces cancers dont une grande proportion est diagnostiquée à un stade avancé (25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique).

Aux stades avancés le traitement est médical fondé principalement sur la chimiothérapie à base de sels de platine ou les thérapies ciblées notamment en cas de mutation d'EGFR en cas d'expression PD-L1.

Les réarrangements de ROS1 sont exclusifs des autres mutations oncogènes retrouvées dans le CBNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.) et de découverte récente^{1, 2}. Ce réarrangement ROS1 est retrouvé dans 1 à 2 % des cas de CBNPC. Il n'y avait pas de traitement spécifique ciblant cette mutation. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par les chimiothérapies classiques.

¹ K. Rikova, A. Guo, Q. Zeng et al., Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer," Cell, vol. 131, no. 6, pp. 1190–1203, 2007

² Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI <i>Laboratoire</i>	CPT** Identique oui/non	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
pemetrexed (ALIMTA et ARMISARTE³)* Lilly	Non	En association au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. En monothérapie dans le traitement en 2 ^{ème} ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	30/03/ 2005	Important	ASMR V en 1ère ou en 2^{ème} ligne dans la prise en charge du cancer bronchique NPC, non épidermoïde.	Oui
gemcitabine (GEMZAR) Lilly	Non	En association avec le cisplatine : traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	NA*			Oui
docetaxel (TAXOTERE) Sanofi-Aventis	Non	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/ 2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'association vinorelbine - cisplatine.	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/ 2009	Important	NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique NPC.	
Cisplatine (CISPLATYL)* Sanofi-Aventis	Non	Cancers bronchiques	NA*			Oui

*Et génériques, **CPT : classe pharmacothérapeutique NA* : inscrit avant le décret de 1999 qui régit le SMR et l'ASMR

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'indication « traitement des patients atteints de CPNPC ROS1 positif et avancé » n'est actuellement prise en charge dans aucun pays européen. Aux Etats-Unis, le crizotinib a eu le statut dit «breakthrough therapy» dans cette indication.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- Un abstract de l'étude OO-1201 de phase 2 non comparative et dont le rapport d'étude n'est pas disponible, elle ne sera donc pas retenue.
- Une étude (EUROS1) rétrospective européenne d'une série de cas traités par crizotinib pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ROS1 positif.
- Etude AcSé dont l'objectif était d'évaluer l'activité tumorale du crizotinib en cas de mutations oncogènes dans différents cancers (20 cohortes).
- Une étude pivot (étude A8081001) de phase 1.

08.1 Efficacité

Etude A8081001

Etude de phase I non comparative dont les objectifs étaient de déterminer l'activité antitumorale, la pharmacocinétique et la tolérance du crizotinib dans différentes cohortes de patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules : ALK positif, ROS1-positif et ALK négatif. Les résultats ci-dessous concernent uniquement le groupe de patients CPNPC ROS1 positif.

Etude A8081001

Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2014;371(21):1963-71.

Type de l'étude	Etude de phase 1 non comparative, multicentrique
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : 15 octobre 2010 au 30 novembre 2014 Date de l'analyse : 01 septembre 2015
Objectif de l'étude	Déterminer l'activité antitumorale, le profil pharmacocinétique et la tolérance du crizotinib, chez des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif au stade avancé.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	Les patients inclus dans la cohorte de CPNPC ROS1 positifs devaient répondre à tous les critères d'inclusion suivants: <ul style="list-style-type: none">• Femme ou homme d'âge supérieur ou égal à 18 ans• Diagnostic prouvé histologiquement ou cytologiquement de carcinome non épidermoïde• Présence d'une translocation ROS1, mais non limitée aux translocations CD74-ROS et SLC34A2-ROS• Tumeurs mesurables selon les critères RECIST version 1.1

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients capables de recevoir au moins deux cycles de traitement, selon l'opinion de l'investigateur • Indice de performance ECOG PS entre 0-1. Un patient avec un indice de performance ECOG PS de 2 était autorisé à être inclus selon accord de l'investigateur • Résolution de tous les effets toxiques aigus des traitements antérieurs (excepté l'alopecie) ou des interventions chirurgicales au grade ≤ 1 • Sérum aspartate aminotransférase (ASAT) et taux sériques d'alanine transaminase (ALAT) ≤ 2.5 x supérieure à la limite de la normale ou ASAT et ALAT ≤ 5 x LSN en cas d'anomalies de la fonction hépatique pour cause de malignité sous-jacente • Taux de bilirubine sérique total ≤ 1.5 x LSN (sauf pour les patients ayant documenté un syndrome de Gilbert) • Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500 / μl • Hémoglobine ≥ 9.0 g / dL <ul style="list-style-type: none"> • Créatinine sérique ≤ 2.0 x LSN <p>Pour la cohorte de CPNPC ALK négatifs, les critères d'inclusion étaient les mêmes que pour la cohorte de CPNPC ROS1 positifs, sauf pour les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic prouvé histologiquement ou cytologiquement de CPNPC localement avancé ou métastatique et du sous-type adénocarcinome (y compris histologie mixte adéno-épidermoïdes). Les patients devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie antérieure. • Tous les patients devaient être non-fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs légers (≤ 10 paquets-années).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie majeure, radiothérapie ou thérapie systémique contre le cancer dans les 2 semaines avant le début de l'étude • Chimiothérapie précédente à haute dose nécessitant le sauvetage des cellules souches hématopoïétiques • Patient traité dans le cadre d'un autre essai clinique • Patient ayant reçu une thérapie préalable ciblant c-MET ou HGF • Métastases cérébrales, compression de la moelle épinière, méningite carcinomateuse, ou maladie leptoméningée sauf si traitées de manière appropriée et que le patient ait été neurologiquement stable pendant au moins 2 semaines et qu'il n'ait pas pris de médicaments contre-indiqués • Infarctus du myocarde, angor sévère ou instable, pontage coronarien ou de l'artère périphérique, insuffisance cardiaque congestive • Accident vasculaire cérébral y compris accident ischémique transitoire ou embolie pulmonaire survenue dans les 6 mois avant le début de l'étude • Arythmie cardiaque en cours de grade ≥ 2 (NCI CTCAE), fibrillation auriculaire non contrôlée de tout grade, ou intervalle QT corrigé (QTc) intervalle > 470 msec • Hypertension non contrôlée par un traitement ($> 150/100$ mm Hg malgré un traitement médical optimal) • Grossesse ou allaitement • Autre condition médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique, sévère ou des anomalies biologiques • Utilisation dans les 7 jours avant la première dose de crizotinib, de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) • Utilisation dans les 12 jours avant la première dose de crizotinib, d'inducteurs puissants du CYP3A4 • Utilisation concomitante des substrats du CYP3A4 avec marge thérapeutique étroite • Patients atteints de fibrose interstitielle connue ou une maladie pulmonaire interstitielle ou d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine
Cadre et lieu de l'étude	8 centres d'étude (1 centre en Australie, 1 centre en Corée du Sud et 6 centres aux États-Unis).
Produits étudiés	Crizotinib 250 mg 2 fois par jour per os en continu en cycles de 28 jours

Critères d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (RECIST 1.0 pour la cohorte de CPNPC ROS1 positifs et 1.1 pour les patients de la cohorte ALK négatif). - Durée de réponse au traitement (DR) - Temps jusqu'à réponse (TTR) - Taux de contrôle de la maladie (DCR) - Survie sans progression (PFS) - Temps jusqu'à progression tumorale (TTP) - Survie globale et probabilités de survie à 6 et 12 mois.
Taille de l'échantillon	<p>Pour évaluer l'activité anti-tumorale du crizotinib chez les patients atteints de CPNPC ROS1 positif, l'inclusion d'environ 30 patients était initialement prévue.</p> <p>Sous l'hypothèse d'un taux réel de réponses objectives de 30% et en l'absence d'analyses intermédiaires (one-stage design), 27 patients évaluable étaient nécessaires pour disposer d'une puissance d'au moins 85 % pour tester au seuil unilatéral alpha de 5%, l'hypothèse nulle que le taux de réponses objectives de crizotinib était inférieur ou égal à 10 % contre l'hypothèse alternative que ce taux de réponse était de plus de 10 %. L'observation de 6 réponses objectives chez 27 patients évaluable devait permettre le rejet de l'hypothèse nulle.</p> <p>L'inclusion de 30 patients permettait de tenir compte d'une perte de patients de l'ordre 10 %, patients non-évaluables pour la réponse.</p> <p>Suite à un amendement au protocole (n° 20) , la taille de la cohorte de ROS1 positif a été portée à un total de 50 patients afin de fournir une estimation plus robuste de l'activité anti-tumorale de crizotinib dans cette population de patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population analysée pour évaluer la tolérance (Safety analysis population (SA)) : définie comme tous les patients qui avaient reçu au moins une dose de crizotinib.</p> <p>Population analysée pour l'évaluation de la réponse (Response-Evaluable population (RE)) : définie comme tous les patients de la population SA qui avaient une évaluation initiale correcte de la maladie.</p> <p>Analyse de sous-groupes :</p> <p>Les analyses d'efficacité, préalablement définies dans le protocole, pouvaient être menées pour les sous-populations des populations SA et RE, par exemple, selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le nombre de traitements anti-tumoraux précédents pour maladie avancée ou métastatique (0, ≥1) • le type de traitement antérieur pour la maladie avancée métastatique • l'indice de performance ECOG (0, 1) • l'âge (< 65 ans, ≥65 ans) • le sexe • l'ethnie (asiatique, non - asiatique) <p>Analyse des critères d'efficacité:</p> <p>Les analyses du taux de réponse objective, de la durée de réponse au traitement, du temps jusqu'à réponse et du taux de contrôle de la maladie ont été réalisées sur la population RE. La population SA a été utilisée pour les analyses de survie sans progression, du temps jusqu'à progression de la tumeur, de la survie globale et de la probabilité de survie à 6 et 12 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective <p>Proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète confirmée selon les critères RECIST (RECIST 1.0 pour la cohorte de CPNPC ROS1 positifs et 1.1 pour les patients de la cohorte CPNPC ALK négatifs), dans la population RE. Les réponses étaient considérées comme confirmées lorsqu'elles persistaient à l'imagerie au moins 4 semaines après l'évaluation initiale de la réponse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de réponse au traitement <p>Temps (en mois) entre la première preuve documentée de réponse tumorale objective (complète ou partielle), confirmée par la suite et la première documentation</p>

de progression tumorale objective ou de décès (toutes causes), selon l'évènement survenant en premier. La DR était évaluée dans la population RE.

- Temps jusqu'à réponse

Temps (en semaines) entre la première dose et la première documentation de réponse objective tumorale (complète ou partielle) confirmée par la suite.

- Taux de contrôle de la maladie à la semaine 8 et 16

Proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète confirmée selon les critères RECIST ou une maladie stable à la semaine 8 et 16, dans la population RE.

- Survie sans progression

Temps (en mois) entre la première dose et la première documentation de progression de la maladie ou le décès dans l'étude quelle qu'en soit la cause et selon l'évènement survenant en premier, dans la population SA.

La probabilité de survie sans progression à 6 mois a été définie comme la probabilité d'être sans progression à 6 mois après la première dose, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

- Temps jusqu'à progression tumorale

Temps (en mois) entre la première dose et la date de la première détection de progression tumorale objective.

- Survie globale et probabilités de survie à 6 et 12 mois

La survie globale a été définie comme le temps (en mois) entre la date de première prise de crizotinib et la date de décès toutes causes.

Pour les patients qui étaient encore en vie au moment de l'analyse, pour ceux qui ont été perdus de vue et pour les patients qui ont finalisé leur suivi, sans suivi supplémentaire prévu selon le protocole, la survie globale a été censurée à la dernière date où le patient était connu comme étant en vie, pour la population SA.

Les probabilités de survie à 6 mois et 12 mois, ont été définies comme des probabilités de survie à 6 mois et un an, respectivement après la date de la première dose et étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats :

Au total, 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif au stade avancé avaient été inclus dans l'étude à la date d'analyse, parmi lesquels 46 patients précédemment traités et un nombre limité de patients (N = 7) n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Les données démographiques étaient les suivantes : 57% des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 55 ans ; 98 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients étaient de type européen et 40% étaient de type asiatique ; 25% des patients étaient d'anciens fumeurs et 75 % n'avaient jamais fumé.

Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : 91% des patients présentaient un cancer à un stade métastatique, 96% un adénocarcinome et 13% n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour un cancer métastatique. Pour la plupart de patients, le statut ROS1-positif a été identifié par FISH.

La durée médiane du traitement a été de 101 semaines. Il a été observé 5 réponses complètes et 32 réponses partielles pour un taux de réponse globale de 70 % (IC à 95 % : 56 %, 82 %).

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'analyse (IC à 95 % : 15,2 mois, Non atteinte).

La médiane de survie sans progression a été de 19,3 mois (IC à 95 % : 14,8, NR). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte au moment de l'analyse.

Les données d'efficacité des patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif avancé dans l'étude 1001 sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude 1001 dans le CBNPC avancé ROS1 positif

Critères d'efficacité	Etude 1001 (n = 53)
Réponse globale (RC + RP) ^a , n (%) [IC 95%]	37 (70) [56, 82]
Délai médian de réponse tumorale, semaines [IC 95%]	8 [4 – 32]
Durée de réponse médiane, semaines [IC 95%] ^b	NR [15,2, NR]
Survie sans progression, médiane [IC 95%]	19,2 mois [14,8 mois, NR]
Survie globale, médiane	NR

NR : non atteint

L'étude Acsé de phase II dont l'objectif était d'évaluer l'activité tumorale du crizotinib en cas de mutations oncogènes dans différents cancers (20 cohortes). Elle a inclus en France 39 patients porteurs d'un réarrangement ROS1 en 1 an, dont 36 évaluable. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité identifiée. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective selon RECIST, après 2 cycles de traitement. Les autres critères de jugement étaient : le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression (PFS) et la tolérance.

Cette cohorte comportait une majorité de femmes (70%). L'âge médian était de 62 ans, 70% des patients étaient des non-fumeurs, 89% des patients avaient un adénocarcinome et avaient été lourdement prétraités par chimiothérapie (95 %). On recense 10 patients en seconde ligne, 10 autres en 3^{ème} ligne et 15 patients en 4^{ème} ligne ou plus.

Avec une durée médiane de suivi de 15,4 mois, le taux de réponse objective à 2 mois (critère de jugement principal) a été de 54%, la durée médiane de survie sans progression de 9,9 mois et le taux de contrôle de la maladie de 89%.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte (IC95% : 6,8-NR). Elle a été estimée à 18,4 mois.

EUROS1 était une étude rétrospective d'une série de cas portant sur 32 patients traités par crizotinib grâce à la mise en place de programmes d'accès précoces dans 6 pays européens. Pour les patients traités par pemetrexed (avant ou après le crizotinib), des réponses partielles ont été observées chez 15 patients (57,7 %) et la médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois. Pour les patients traités par crizotinib, le taux de réponse objective a été de 80 % (24 réponses objectives dont 5 réponses complètes) et la médiane de survie sans progression de 9,1 mois.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 7,5% des patients de l'étude. Les EI de grades ≥ 3 ont été notés chez 69,8% des patients.

Les EI liés au traitement notés avec une fréquence ≥ 30 % ont été : des troubles de la vision (84,9%), des nausées (49,1 %), des œdèmes (45,3 %), une diarrhée (41,5 %), des vomissements (37,7%), une constipation (34,0 %) et une élévation des transaminases (30,2 %).

► Autre information :

Suite à la survenue de poussées d'insuffisance cardiaque grave chez des patients sous traitement par crizotinib pour CBNPC ALK+, une nouvelle mise en garde a été rajoutée au RCP et l'ANSM a publié une lettre aux prescripteurs (octobre 2015). Sur l'ensemble des études cliniques menées

chez des patients atteints d'un CBNPC ALK+ (n=1669), une insuffisance cardiaque, tous grades confondus, est survenue chez 19 (1,1%) patients traités par crizotinib, de grade 3 ou 4 chez 8 (0,5%) patients et une issue fatale a été rapportée chez 3 (0,2%) patients.

Depuis sa commercialisation, il a été estimé au 25 février 2015, que plus de 147000 patients avaient reçu du crizotinib. Une insuffisance cardiaque a été signalée chez 40 (0,27%) patients. La majorité des cas est survenue lors du premier mois de traitement. Une issue fatale a été rapportée chez 15 de ces 40 patients. Dans sept cas, les symptômes d'insuffisance cardiaque ont disparu après l'arrêt du traitement par crizotinib, et pour trois d'entre eux, les symptômes sont réapparus suite à la réintroduction du crizotinib. Pour trois de ces sept cas, aucun trouble cardiaque associé (antécédents médicaux, comorbidités et traitements concomitants) n'avait été préalablement identifié.

08.3 Résumé & discussion

Une étude (étude 1001) pivot de phase 1 a évalué l'activité antitumorale du crizotinib (XALKORI) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif a inclus 53 patients, dont 46 en échec à une ligne de traitement ou plus et 7 non prétraités.

L'âge médian était de 55 ans ; la quasi-totalité des patients (98%) présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude.

La durée médiane du traitement a été de 101 semaines (environ 2 ans). Il a été observé 5 réponses complètes et 32 réponses partielles pour un taux de réponse globale de 70% (IC à 95% : 56 %, 82 %).

La médiane de survie sans progression a été de 19,3 mois (IC à 95 % : 14,8, Non atteinte). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte au moment de l'analyse.

Les principaux événements indésirables liés au traitement par crizotinib notés avec une fréquence $\geq 30\%$ ont été notamment des troubles de la vision (84,9%), des œdèmes (45,3%), une diarrhée (41,5 %) et une élévation des transaminases (30,2%).

Dans une autre étude de phase II (étude Acsé) dont l'évaluation a porté sur 36 patients, le taux de réponse objective à 2 mois (critère de jugement principal) a été de 54% et la durée médiane de survie sans progression de 9,9 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse.

Aucune donnée de comparaison aux chimiothérapies classiques habituellement administrées aux patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules indépendamment du statut de réarrangement ROS1 n'est disponible. Par ailleurs, le rapport d'évaluation européen précise qu'en raison de données limitées et dans certains cas avec des résultats contradictoires notés lors des analyses rétrospectives, il n'est pas possible de conclure sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1. De ce fait, un doute légitime subsiste sur des performances probablement plus importantes attendues de la chimiothérapie dans ce sous-groupe s'il s'avère qu'il est de bon pronostic.

Au total, l'extension d'indication de XALKORI dans le cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) ROS1 positif est fondée sur des données limitées (un essai pivot de phase I et des données de cohorte d'une étude de phase II) et sans données de comparaison aux chimiothérapies habituellement utilisées (sans distinction du statut du réarrangement ROS 1). De ce fait, l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est pas évaluable dans cette population. Par ailleurs, la valeur pronostique de la positivité du ROS1 n'est pas documentée et la transposabilité des données de l'étude pivot fournie n'est pas assurée en particulier en 1ère ligne de traitement du fait du nombre très restreint de patients inclus (n=7).

08.4 Programme d'études

Le laboratoire signale la mise en place d'une étude de phase 1, étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamique évaluant crizotinib chez des patients ayant un cancer avancé porteurs C-MET positif.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) diffère selon le stade du cancer. Le traitement de référence pour les stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules est la chirurgie. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%.

La prise en charge de ces cancers repose sur un traitement systémique. La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'altération génétique. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

Les réarrangements de ROS1 sont de découverte récente et exclusive des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (en particulier les mutations de l'EGFR, mutations de KRAS, réarrangements d'ALK).

Des chimiothérapies cytotoxiques comme le cisplatine ou le carboplatine en association à un des médicaments suivants : pemetrexed, vinorelbine, gemcitabine, docetaxel ou paclitaxel, sont actuellement disponibles en première ligne de traitement du CPNPC. Récemment l'immunothérapie a enrichi l'arsenal thérapeutique avec une démonstration de gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie notamment en seconde ligne de traitement. Cependant, ces thérapies n'ont pas d'action spécifique sur les réarrangements de ROS1.

Les recommandations américaines du NCCN (version 2017) préconisent le crizotinib en cas de réarrangements de ROS1 dès la première ligne de traitement.

XALKORI est un traitement de première ou seconde intention chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec réarrangement de ROS1. En dépit de cette préconisation, la Commission souligne les limites notées lors cette évaluation, liées notamment à l'absence de donnée comparative versus la chimiothérapie dans cette sous population et le manque de donnée sur la valeur pronostique du réarrangement ROS 1.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement ROS1 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen compte tenu de données limitées (2 cohortes issues l'une phase I et l'autre d'une phase II) avec un niveau de démonstration non optimal.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse représentée principalement par la chimiothérapie classique sans ciblage du réarrangement ROS1.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou de seconde intention chez des patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement ROS1.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
 - du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte sans distinction du statut du réarrangement ROS 1,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- XALKORI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI est :

- faible en première ligne,
- modéré en seconde ligne et plus,

dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé avec un réarrangement ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase).

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- données limitées (2 cohortes issues l'une d'une phase I et l'autre d'une phase II) avec un niveau de démonstration non optimal et portant sur un critère intermédiaire,- l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte,
- l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, XALKORI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

La population cible de XALKORI dans cette extension d'indication d'AMM est représentée par les patients ayant un CPNPC au stade avancé porteurs d'un réarrangement ROS1. Faute de disponibilité des données de prévalence, cette population sera estimée par une incidence annuelle.

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2012, 39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France. Le CPNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé ou métastatique représentant ainsi environ 22 830 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40 % vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, soit environ 4 300 patients. Ainsi, chaque année en France, environ 27 130 nouveaux patients présentent un CPNPC avancé ou métastatique.

Le réarrangement ROS1 est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CPNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CPNPC représente environ 65% des cas, avec un réarrangement ROS1 dans 1 à 2 % des cas, selon l'EPAR, soit environ 180 à 350 patients par an. Selon les données de l'INCa de 2014, l'incidence du réarrangement ROS1 a été estimée à 1,3%, soit environ 230 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé » et à la posologie de l'AMM.

► Demande de données

Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en première ligne ou une monothérapie par docétaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) sans distinction du statut ROS 1, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans . Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans.

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100 %

➤ **Critères RECIST 1.1**

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.