

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase

 **Intérêt clinique important dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + et progrès thérapeutique mineur par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine**

L'essentiel

- ▶ XALKORI a l'AMM en première ligne de traitement des adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif et avancé.
- ▶ Une étude a démontré un gain en survie sans progression mais sans impact sur la survie globale avec XALKORI par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.
- ▶ Il est difficile de transposer les résultats de l'étude réalisée aux conditions réelles d'utilisation en raison de schémas de traitement différents entre les deux groupes.
- ▶ C'est un traitement de première ligne du CPNPC ALK+ avancé.

Indications préexistantes*

XALKORI a aussi l'AMM dans le traitement du CPNPC ROS1+ avancé et en seconde ligne et plus du CPNPC ALK+.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique du CPNPC diffère selon le stade du cancer. Le traitement de référence des stades précoces 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) ; 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 du gène ALK sont exclusive des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (en particulier les mutations de l'EGFR, mutations de KRAS, réarrangements ROS).
- Des chimiothérapies cytotoxiques comme le cisplatine ou carboplatine en association à pemetrexed/vinorelbine/gemcitabine/docetaxel ou paclitaxel sont actuellement disponibles en première ligne de traitement du CPNPC. Cependant ces thérapies n'ont pas d'action spécifique sur les réarrangements ALK.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
XALKORI est un traitement de 1^e ligne du CPNPC ALK+ et avancé. En l'absence de donnée, sa place par rapport à un traitement d'induction par chimiothérapie suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed n'est pas connue.

Données cliniques

- Dans une étude de phase III ouverte randomisée, l'efficacité et la tolérance du crizotinib ont été comparées à une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) plus pemetrexed en 1^e ligne de traitement, chez des

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

patients ayant un CPNPC ALK+ et avancé. Un total de 343 patients a été randomisé : 172 dans le groupe crizotinib et 171 dans le groupe chimiothérapie. La durée médiane de traitement a été de 47,4 semaines dans le groupe crizotinib et de 18,0 semaines dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 10,9 mois dans le groupe crizotinib versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de crizotinib (HR=0,454 ; IC 95% : [0,346-0,596]; p <0,0001).

A la date de l'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale

- Les schémas de traitement entre les deux groupes ont été différents en faveur du groupe XALKORI : traitement jusqu'à progression dans le groupe XALKORI et un maximum de 6 cycles dans le groupe chimiothérapie correspondant à des durées médiane de traitement respectivement de 47,4 semaines versus 18,0 semaines. On ne dispose pas de donnée de l'effet du XALKORI par rapport à un traitement d'induction par chimiothérapie suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed.
- Les principaux événements indésirables de grades 3 ou 4 plus fréquents dans le groupe crizotinib que dans le groupe chimiothérapie ont été : élévation des transaminases (14% versus 2,4%), diarrhée (2,3% versus 0,6%) allongement du QT (2,3% et 0%). A l'inverse la leucopénie (1,8% et 5,3%), l'hyponatrémie (0,6% et 2,4%), l'anémie (0% et 8,9%), thrombocytopénie (0% et 6,5%) ont été plus fréquents dans le groupe chimiothérapie.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière, réservées aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XALKORI est important.
- XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans le traitement de 1^e ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 avril 2017 (CT-16041)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »