

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase

 Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avec réarrangement de ROS1, intérêt clinique faible en 1^e ligne, modéré en 2^e ligne et plus et pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de ce cancer

L'essentiel

- XALKORI a l'AMM dans le traitement des adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur d'un réarrangement de ROS1.
- Les données cliniques sont limitées dans cette indication avec un faible niveau de démonstration et portant sur un critère intermédiaire.
- Il n'y a pas de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte, ni de donnée solide sur la valeur pronostique de la présence de ROS1.

Indications préexistantes*

XALKORI a aussi l'AMM dans le traitement du CPNPC ALK+ avancé (pour plus de précisions, cf. AMM).

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique du CPNPC diffère selon le stade du cancer. Le traitement de référence pour les 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) et les stades précoces ne représentent que 25 à 30% des cas. 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 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 disponibles en 1^e ligne.
- L'immunothérapie a enrichi l'arsenal thérapeutique avec une démonstration de gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie notamment en 2^e ligne de traitement. Cependant, ces thérapies n'ont pas d'action spécifique sur les réarrangements de ROS1. Les recommandations américaines (2017) préconisent le crizotinib en cas de réarrangements de ROS1 (ROS1+) dès la 1^e ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
XALKORI est un traitement de 1^e ou 2^e intention chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec réarrangement de ROS1. En dépit de cette préconisation, il existe des limites, liées notamment à l'absence de donnée comparative versus la chimiothérapie dans cette sous population et au manque de donnée sur la valeur pronostique du réarrangement ROS 1.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Une étude de phase I a évalué l'activité antitumorale du crizotinib dans le traitement du CPNPC ROS1+ chez 53 patients, dont 46 en échec à une ligne de traitement ou plus et 7 non prétraités. 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%. 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 avec une fréquence $\geq 30\%$ ont été notamment des troubles de la vision (84,9%), des oedèmes (45,3%), une diarrhée (41,5 %) et une élévation des transaminases (30,2%).
- Dans une étude de phase II 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 CPNPC 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 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, cette indication de XALKORI dans le CPNPC ROS1+ est fondée sur des données très limitées (un essai phase I et des données de cohorte d'une étude de phase II), de faible niveau de preuve et sans donnée de comparaison aux chimiothérapies habituellement utilisées (sans distinction du statut du réarrangement ROS 1). L'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est donc 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 de phase I n'est pas assurée en particulier en 1^e ligne de traitement du fait du nombre très restreint de patients inclus (n=7).

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 faible en première ligne, modéré en seconde ligne et plus, dans le traitement du CPNPC au stade avancé avec un réarrangement ROS1+.
- XALKORI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- 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 17 mai 2017 (CT-15941) 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 »