

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZYKADIA (céritinib), inhibiteur de tyrosine kinase

 **Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur par rapport à une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed, en 1^{re} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé avec un réarrangement du gène ALK**

L'essentiel

- ▶ ZYKADIA a l'AMM en monothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène ALK.
- ▶ Sa supériorité a été démontrée par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine en termes de survie sans progression mais sans impact démontré sur la survie globale. Toutefois, cette chimiothérapie n'est plus le standard de traitement aujourd'hui.
- ▶ Son profil de tolérance est meilleur que celui de la chimiothérapie.
- ▶ C'est un traitement de 1^{re} intention dans cette population.

Indication préexistante*

ZYKADIA a aussi l'AMM dans le traitement du CBNPC ALK+ en 2^e ligne après échec du crizotinib.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie thérapeutique du CBNPC métastatique doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK ou réarrangement de ROS1), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients.
- Chez les patients avec un CBNPC dont les tumeurs présentent un réarrangement d'ALK, le crizotinib ou le céritinib est préconisé à partir de la 1^{re} ligne. Aucune donnée de comparaison directe n'est disponible entre ces deux médicaments.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZYKADIA est un traitement de 1^{re} ligne du CBNPC ALK positif. En l'absence de comparaison d'un niveau de preuve optimal, sa place vis-à-vis du crizotinib reste à définir.

Données cliniques

- Une étude de phase III ouverte, randomisée, a comparé l'efficacité et la tolérance du céritinib (n=189) à une chimiothérapie standard (n=187) de 1^{re} ligne, incluant un sel de platine associé au pemetrexed suivi d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, chez des adultes atteints d'un CBNPC ALK+ localement avancé ou métastatique.
- Les patients étaient pour la plupart à un stade métastatique (96,3% au stade IV). La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été 16,6 mois dans le groupe céritinib et de 8,1 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 8,5 mois. (HR=0,55 ; IC95% [0,42 ; 0,73], p<0,001).

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Lors de l'analyse principale, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale. A cette date, 60% des patients du groupe chimiothérapie avaient déjà permuté (« cross-over ») vers un traitement par ALK-inhibiteur. L'évaluation de la réponse sur les métastases cérébrales a concerné un nombre restreint des patients de l'étude (11,7%). Par conséquent, il ne permet pas de tirer une conclusion fiable sur ce critère.
- S'agissant d'une étude ouverte, l'analyse des données de qualité de vie ne permettent pas de retenir une conclusion robuste sur ce critère.
- Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 11,1% des patients du groupe céritinib et 16,6% des patients du groupe chimiothérapie.
- Les principales toxicités observées sous céritinib ont été d'ordre digestif (diarrhée : 84,7% versus 10,9% et augmentation des ALAT : 60,3% versus 21,7%, des γ -GT : 37,0% versus 10,3%) et rénale (augmentation de la créatinine : 22,2% versus 9,7%). A l'inverse, dans le groupe chimiothérapie, les principales toxicités notées ont été d'ordre hématologique (anémie : 14,8% versus 35,4%, neutropénie : 4,8% versus 21,7%).

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZYKADIA est important.
- ZYKADIA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed, dans son indication.
- Avis favorable à la prise en charge en ville et 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 13 décembre 2017 (CT-16500) 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 »