

Décision n°2022.0280/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité XALKORI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER pour la spécialité XALKORI reçue le 31 mars 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 11 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 avril 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 9 mai 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS les 28 juin et 7 juillet 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 13 juillet ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 13 juillet 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament XALKORI dans l'indication « traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes »

Le laboratoire PFIZER a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le LAGC est un lymphome non-hodgkinien à cellules T périphériques, rare et agressif, appartenant au groupe des syndromes lymphoprolifératifs CD30 positifs et affectant les ganglions lymphatiques et les sites extranodaux. Il comprend deux sous-types, selon l'expression d'une protéine appelée kinase du lymphome anaplasique (ALK) : le LAGC ALK-positif et le LAGC ALK-négatif. La prévalence en Europe est de l'ordre de 2/100 000.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque les protocoles de chimiothérapie ont une place dans le LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire plutôt établie en 2^{ème} ligne dans les rechutes précoces (< 1 an après le diagnostic) survenant en dehors du traitement (« off-therapy ») et doivent être suivis par une phase de consolidation par allogreffe qui est associée à une morbidité importante et puisque la vinblastine en monothérapie a une utilisation réservée aux rechutes tardives (> 1 an après le diagnostic) du fait de son efficacité limitée dans les rechutes précoces de LAGC.

- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de parcours de soin. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert dans le LAGC chez l'enfant et le jeune adulte, notamment pour les rechutes précoces sous chimiothérapie, pour les rechutes après échec de deux lignes de traitement et pour les maladies réfractaires. Le plan de développement est jugé adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

XALKORI 200 mg gélules (crizotinib)
XALKORI 250 mg gélules (crizotinib)

du laboratoire PFIZER

dans l'indication « traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en hématologie et médecins compétents en maladies du sang.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****crizotinib****XALKORI 200 mg et 250 mg,****gélule****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 juillet 2022**

1

- Lymphome anaplasique à grandes cellules
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : XALKORI est indiqué dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indications	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	6
4.3 Mise en œuvre du traitement	11
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	12
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	12
5. Conclusions de la Commission	19
6. Recommandation de la Commission	20
7. Informations administratives et réglementaires	21

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de XALKORI (crizotinib), gélule, dans l'indication « traitement du lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK).

Le 8 octobre 2020, l'ANSM a octroyé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour XALKORI (crizotinib) dans l'indication précitée. Cette ATU de cohorte a débuté le 18 décembre 2020 et a été renouvelée par l'ANSM pour une durée d'un an à compter du 30 juin 2021.

L'ATU de cohorte arrivant à son terme et le médicament XALKORI (crizotinib) ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, une demande d'AMM a été déposée auprès de l'EMA le 27 mai 2021 dans l'indication suivante : « XALKORI est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans ».

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'accès précoce en date du 13/07/2022.

La *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « *Breakthrough Therapy* » à XALKORI (crizotinib) le 14 janvier 2021 dans l'indication suivante « traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, chez les patients pédiatriques à partir de 1 an et les jeunes adultes ».

À noter qu'actuellement la solution buvable CRIZOTINIB PFIZER 25 mg/ml NOURRISSONS ET ENFANTS (crizotinib), fait l'objet d'ATU nominatives / autorisations d'accès compassionnel dans le traitement des LAGC, des neuroblastomes et des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, en rechute ou réfractaire, ALK-positifs, chez les patients ne pouvant avaler les gélules ou nécessitant une adaptation de dose particulière.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« XALKORI est indiqué dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes ».

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernés par la demande d'autorisation d'accès précoce

« XALKORI est indiqué en monothérapie :

- 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 (AMM initiale : 23/10/2012).
- 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 (extension d'indication de l'AMM : 23/11/2015).

- 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 (extension d'indication de l'AMM : 25/08/2016) ».

3. Posologie et mode d'administration

« *Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif*

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients pédiatriques atteints de LAGC est de 280 mg/m² par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le schéma posologique initial recommandé de crizotinib chez les patients pédiatriques en fonction de la surface corporelle est présenté dans le tableau 1. Si nécessaire, la dose souhaitée peut être atteinte en combinant différents dosages de gélules de crizotinib. La capacité des patients pédiatriques à avaler des gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire crizotinib. L'administration de crizotinib aux patients pédiatriques doit être sous la surveillance d'un adulte.

Le tableau 1[du RCP] présente la posologie pédiatrique de XALKORI chez les patients en mesure d'avaler des gélules intactes.

Tableau 1 [du RCP] : Posologie initiale de XALKORI chez les patients pédiatriques

Surface corporelle (SC)*	Dose (deux fois par jour)	Dose journalière totale
0,60 – 0,80 m ²	200 mg (1x200 mg gélule)	400 mg
0,81 – 1,16 m ²	250 mg (1x250 mg gélule)	500 mg
1,17 – 1,51 m ²	400 mg (2x200 mg gélule)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1x200 mg gélule + 1x250 mg gélule)	900 mg
≥1,70 m ²	500 mg (2x250 mg gélule)	1000 mg

* La posologie recommandée chez les patients ayant une SC inférieure à 0,60 m² n'a pas été établie.

Patients jeunes adultes atteints d'un LAGC ALK-positif

La posologie recommandée de XALKORI chez les jeunes adultes est de 250 mg (1 x 250 mg) deux fois par jour en continu. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de XALKORI (crizotinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est un lymphome non-hodgkinien à cellules T périphériques, rare et agressif, appartenant au groupe des syndromes lymphoprolifératifs CD30 positifs et affectant les ganglions lymphatiques et les sites extranodaux. Il comprend deux sous-types, selon l'expression d'une protéine appelée kinase du lymphome anaplasique (ALK) : le LAGC ALK-positif et le LAGC ALK-négatif.

Le LAGC est une maladie rare (prévalence en Europe de l'ordre de 2/100 000¹) qui représente approximativement 3 % des lymphomes non-hodgkiniens de l'adulte et 10 à 20 % des lymphomes non-hodgkiniens de l'enfant. Le sous-type ALK positif affecte généralement les enfants et les jeunes adultes. Le sous-type ALK-négatif est retrouvé plus souvent chez les patients plus âgés, à partir de l'âge de 40 ans².

Le LAGC est une maladie grave dont les complications peuvent engager le pronostic vital. Il se manifeste par le développement d'adénopathies non douloureuses, au niveau du cou et des aisselles principalement. Les symptômes généraux incluent une anorexie et une fatigue, ainsi qu'une fièvre, une perte de poids et des sueurs nocturnes (symptômes B). L'atteinte médiastinale se manifeste par une toux, une dyspnée et/ou un œdème. Le LAGC peut aussi s'étendre à des sites extranodaux tels que les os, la moelle osseuse, le tissu sous-cutané, les poumons, la rate et le foie.

Le pronostic des lymphomes T périphériques (LTP) dépend notamment du sous-type histologique, les LAGC étant généralement de meilleur pronostic que les autres LTP, et du score IPI (index pronostique international). Il existe 2 sous-entités distinctes de LAGC : la forme cutanée (non concernée par le présent avis) et la forme systémique. Selon l'expression ou non du gène ALK^{3,4}, on distingue :

- **la forme systémique ALK-positif** : elle représente plus de 90 % des LAGC chez les enfants et les adolescents⁵ (alors qu'elle ne concerne environ que 50 % des LAGC chez l'adulte⁶) ; cette forme est de meilleur pronostic que la forme ALK-négatif avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 90 % pour les patients ALK-positif avec un IPI compris entre 0 et 1, et inférieure à 50 % pour les patients ALK-positif avec un IPI > 2 ;
- **la forme systémique ALK-négatif** (non concernée par le présent avis) : elle affecte des sujets plus âgés et elle est de pronostic plus défavorable avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 70 % pour les patients ALK-négatif avec un IPI compris entre 0 et 1 et entre 10 et de l'ordre de 30 % pour les patients ALK-négatif avec un IPI > 2.

Des rapports récents ont suggéré que la différence de pronostic entre les deux sous-types était au moins partiellement due à des différences liées à l'âge, les patients ALK-positif étant généralement plus jeunes⁷.

¹ Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022-Numéro 2.

² Orphanet. Lymphome anaplasique à grandes cellules : https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=98841. Consulté le 13 juin 2022.

³ EPAR ADCETRIS (brentuximab vedotindu) 26 mars 2020.

⁴ Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D. & International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 4124–4130 (2008).

⁵ Rigaud C, Abbou S, Ducassou et al. Profound and sustained response with next generation ALK inhibitors in patients with relapsed or progressive ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with central nervous system involvement. *Haematologica.* 2022 May 19. doi: 10.3324/haematol.2021.280081. Epub ahead of print. PMID: 35586965.

⁶ Cytogenetic analysis of pediatric anaplastic large cell lymphoma. Mussolin L, Pillon M, Bonato P, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3):446-51.

⁷ Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. D'Amore, F. et al. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 26 Suppl 5, v108-115 (2015).

D'après les données de la littérature, le taux de rechute chez les enfants et les adolescents ayant un LAGC est de 25 à 35 % après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne de 3 à 6 mois⁸.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

➔ Traitement de 1^{ère} ligne

Le LAGC est une tumeur chimiosensible chez les adultes et les enfants.

Chez l'adulte, selon les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO 2015⁹) le traitement de 1^{ère} ligne des LAGC repose sur une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), pouvant être associée à l'étoposide chez les patients âgés de moins de 60 ans (en fonction des comorbidités au vu de la toxicité connue de l'étoposide). Le protocole CHOP associé à l'étoposide (CHOEP) a démontré sa supériorité sur le protocole CHOP en termes de survie sans progression, sans démonstration d'un gain en survie globale. La chimiothérapie peut uniquement être combinée à la radiothérapie pour les stades I/II de la maladie¹⁰.

Par ailleurs, les dernières recommandations américaines du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022¹¹) ont inclus le brentuximab vedotin (ADCETRIS) en première ligne du traitement du LAGC en association au protocole CHP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone). Pour rappel, dans son avis du 9 septembre 2020¹², la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR III à brentuximab vedotin (ADCETRIS) dans le traitement de 1^{ère} ligne du LAGC en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, uniquement en l'absence de mutation ALK (ALK-négatif) ou en présence de la mutation (ALK-positif) chez les patients ayant un score IPI ≥ 2 .

Chez l'enfant, des protocoles distincts avec d'autres agents sont utilisés. Bien qu'aucune recommandation française ou internationale ne soit disponible pour la population pédiatrique ayant un LAGC, la plupart des groupements européens pédiatriques recommandent actuellement le protocole ALCL99. Ce protocole comporte une chimiothérapie intensive et courte (6 cures à 3 semaines d'intervalle) associant dexaméthasone, méthotrexate à forte dose, ifosfamide, cytarabine, étoposide, cyclophosphamide et doxorubicine^{13,14,15}.

⁸ Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard, L et al. Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2011.

⁹ ESMO Guidelines Committee. D'Amore F, Gaulard P, Trümper L et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15.

¹⁰ Orphanet. Lymphome anaplasique à grandes cellules : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98841. Consulté le 13 juin 2022.

¹¹ National Comprehensive Cancer Network. T-Cell Lymphomas. Version 1 2022.

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence ADCETRIS du 9 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202239/fr/adcetris-brentuximab-vedotin

¹³ Lowe Eric J, Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL et al. Intensive Chemotherapy for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Final Results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 March ; 52(3): 335–339.

¹⁴ Brugières L, Lamant L, Reiter A et al. Impact of the Methotrexate Administration Dose on the need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents with Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a randomized Trial of the EICNHL Group. *J. Clin Oncol* 2009; 27 : 897-903.

¹⁵ Le Deley M, Reiter A, Brugières L et al. Vinblastine in Children and Adolescents with High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the randomized ALCL99-Vinblastine Trial. *J. ClinOncol* 2010; 28: 3987-3993.

➔ Traitement des patients réfractaires ou en rechute

Chez les patients adultes réfractaires ou en rechute, les recommandations de l'ESMO 2015¹⁶ et du NCCN 2022¹⁷ préconisent en première intention l'utilisation du brentuximab vedotin (ADCETRIS) en monothérapie indépendamment du statut ALK et de la réalisation ou non d'une greffe de cellules souches.

Les recommandations du NCCN 2022¹⁷ préconisent comme autres options thérapeutiques :

- une monothérapie à base notamment d'agents alkylants (bendamustine), d'antimétabolites (gemcitabine), de bélinostat, d'inhibiteurs de la phosphatidylinositol 3- kinase (duvelisib) ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients avec un LAGC ALK-positif (alectinib et crizotinib), ces monothérapies peuvent éventuellement être suivies d'une greffe de cellules souches ;
- ou une chimiothérapie de consolidation suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans la population pédiatrique, le taux de rechute après une chimiothérapie de première ligne est de l'ordre de 25 % à 35 %¹⁸. Le taux de survie à 5 ans après rechute d'un LAGC chez l'enfant, indépendamment du statut ALK, est d'environ de 70 %^{18,19}. L'objectif de la prise en charge est donc de proposer aux patients un traitement permettant d'obtenir une guérison tout en réduisant au maximum le risque de complications immédiates et à long terme, notamment le risque de décès lié au traitement.

En situation de maladie réfractaire ou de rechute, il n'existe actuellement aucun standard de traitement chez les enfants ayant un LAGC. En dehors des rechutes survenant sous traitement de 1^{ère} ligne, la plupart des patients sont mis en rémission complète par la chimiothérapie conventionnelle de 2^{ème} ligne. Des protocoles très divers ont été utilisés tels que les protocoles ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), CC (cyclophosphamide et cisplatine), CYVE (cytarabine et étoposide) ou MTX HD (méthotrexate à haute dose). La consolidation avec greffe de cellules souches hématopoïétiques après l'obtention de la rémission complète est l'option classique. Les résultats des autogreffes sont décevants, en revanche, les allogreffes permettent un bon contrôle de la maladie²⁰. Toutefois, compte tenu de la morbidité importante associée à l'allogreffe et de l'élargissement de l'arsenal thérapeutique permettant d'obtenir une rémission complète chez la plupart des patients, la tendance est actuellement de limiter les indications de l'allogreffe aux échecs des thérapeutiques précédentes en cas de 2^{ème} ou 3^{ème} rechute.

La vinblastine hebdomadaire en monothérapie a une efficacité démontrée dans les LAGC de l'enfant en rechute ou réfractaire²¹. Toutefois, l'arrêt du traitement par vinblastine est associé à un risque élevé de rechutes, particulièrement chez les patients traités pour une rechute précoce, ce qui a conduit à ne pas recommander cette stratégie pour les patients présentant une rechute dans l'année suivant le diagnostic²⁰. La vinblastine en monothérapie est donc limitée aux rechutes tardives de LAGC (> 1 an après le diagnostic).

¹⁶ D'Amore F, Gaulard P, Trümper L et al. ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15.

¹⁷ National Comprehensive Cancer Network. T-Cell Lymphomas. Version 1 2022.

¹⁸ Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-FrankfurtMuenster (BFM)-type first-line therapy: A BFM-group study. J Clin Oncol 29:3065-3071, 2011.

¹⁹ Brugières L, Quartier P, Le Deley MC et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. Annals of Oncology 2000;11(1):53-8.

²⁰ Knörr F, Brugières L, Pillon M, et al ; European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3999-4009.Knörr 2020.

²¹ Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2009 Oct 20;27(30):5056-61.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-ALK sont particulièrement adaptés au traitement du LAGC ALK-positif puisque l'activité de la tyrosine kinase ALK joue un rôle clé dans la pathogénèse de ce lymphome. Les ITK anti-ALK sont particulièrement indiqués dans les rechutes de haut risque (rechutes précoces pendant la chimiothérapie ou récidivantes et maladies réfractaires) pour lesquelles la chimiothérapie est peu active. Actuellement en France, seul le crizotinib (XALKORI) est autorisé dans cette indication pédiatrique sous la forme d'une ATU de cohorte. Toutefois, le crizotinib a une faible pénétration au niveau du système nerveux central et n'assure pas de façon optimale la prévention des rechutes neuro-méningées pour les patients à risque²². Ainsi, chez les patients en échec du crizotinib ou ayant des localisations cérébrales, des ITK anti-ALK de 2^{ème} ou 3^{ème} génération tels que l'alectinib (ALECENSA), le lorlatinib (LORVIQUA) et le brigatinib (ALUNBRIG) pourraient être utiles et font d'ailleurs l'objet d'essais cliniques dans cette indication pédiatrique. Ils ne sont néanmoins pas autorisés en France actuellement chez l'enfant en dehors de ces études cliniques.

Le brentuximab vedotin (ADCETRIS), déjà autorisé chez l'adulte, fait également l'objet d'études cliniques dans le LAGC de l'enfant mais il n'a pas d'AMM actuellement en France dans la population pédiatrique.

À noter que la population de jeunes adultes peut bénéficier de la même prise en charge thérapeutique que la population pédiatrique compte-tenu de leurs caractéristiques très similaires. Dans ce cadre, l'ANSM avait inclus la population de jeunes adultes dans l'indication d'ATU de XALKORI (crizotinib) dans le LAGC ALK-positif pédiatrique.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de XALKORI (crizotinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^{ème} ligne chez les enfants de 6 ans et plus et les jeunes adultes dans le traitement de du lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire.

²² Brivio E, Baruchel A, Beishuizen A et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. Eur J Cancer. 2022 Mar;164:1-17.

4.2.2.1 Médicaments

Les médicaments actuellement recommandés en France en 2^{ème} ligne dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes sont des protocoles de chimiothérapies suivis d'une phase de consolidation par allogreffe tels que les protocoles ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), CC (cyclophosphamide et cisplatine), CYVE (cytarabine et étoposide) ou MTX HD (méthotrexate à haute dose), la vinblastine en monothérapie ou des thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
HOLOXAN (ifosfamide) BAXTER SAS	Non	« Lymphomes non hodgkiniens [...] »	06/11/2002	N/A	N/A	Oui
ETOPOPHOS (étoposide) CHEPLAPHARM FRANCE	Non	« Lymphome non-hodgkinien ETOPOPHOS est indiqué en associa- tion à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lym- phome non-hodgkinien chez l'adulte et les enfants [...] »	11/03/2020	Important	ASMR V	Oui
Spécialités géné- riques à base d'étoposide	Non	« Lymphome non-hodgkinien ETOPOSIDE [...] est indiqué en asso- ciation à d'autres agents de chimiothéra- pie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien chez l'adulte et les patients pédiatriques [...] »	17/07/2019 (inscription ETOPOSIDE ACCORD)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations d'étoposide	Oui
ENDOXAN et ses génériques (cyclophospha- mide) Baxter SAS	Non	« Traitement [...] des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens [...] »	10/07/2002	N/A	N/A	Oui

VELBE (vinblastine) EG LABO - LABORATOIREES EUROGENERICS	Non	– « Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens [...] »	01/02/2006 (RI)	N/A	N/A	Oui
Spécialités génériques à base de méthotrexate	Non	– « Lymphome non hodgkinien [...] »	24/01/2018 (inscription METHOTREXATE ACCORD)	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités génériques à base de carboplatine (CARBOPLATINE ACCORD, CARBOPLATINE HOSPIRA, CARBOPLATINE TEVA et CARBOPLATINE VIATRIS) administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) sont utilisées en hors AMM dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes ; elles sont néanmoins retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les spécialités génériques à base de cisplatine (CISPLATINE ACCORD, CISPLATINE TEVA et CISPLATINE MYLAN) administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie CC (cyclophosphamide et cisplatine) sont utilisées en hors AMM dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes ; elles sont néanmoins retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

La spécialité ARACYTINE (cytarabine) et ses spécialités génériques administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie CYVE (cyclophosphamide et étoposide) sont utilisées en hors AMM dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes ; elles sont néanmoins retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

En ce qui concerne les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK actuellement disponibles en France, seul le crizotinib (XALKORI) est autorisé dans cette indication pédiatrique sous la forme d'une ATU de cohorte disponible jusqu'au 30 juin 2022. Les autres ITK anti-ALK (alectinib [ALECENSA], lorlatinib [LORVIQUA] et brigatinib [ALUNBRIG]) ne disposent pas à ce jour d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans cette indication pédiatrique et ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Le brentuximab vedotin (ADCETRIS) n'a pas d'AMM actuellement en France dans la population pédiatrique, il n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les enfants et les jeunes adultes ayant un LAGC en rechute ou réfractaire, les protocoles de greffe de cellules souches hématopoïétiques (autologue ou allogénique) ne sont utilisés qu'après obtention d'une rémission complète à l'aide de traitements médicamenteux, tels que les chimiothérapies ou les thérapies ciblées. Ainsi, la greffe n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car elle n'est pas utilisée au même stade de la stratégie thérapeutique que XALKORI (crizotinib) dans le cadre de son indication d'accès précoce.

→ Conclusion

Il existe de comparateurs cliniquement pertinents à XALKORI (crizotinib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu de :

- l'absence de consensus concernant les recommandations de prise en charge du LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes ;
- l'existence de traitements tels que les protocoles de chimiothérapie ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), CC (cyclophosphamide et cisplatine), CYVE (cytarabine et étoposide) ou MTX HD (méthotrexate à haute dose), accessibles en pratique courante en France et pris en charge par la solidarité nationale mais dont la place dans le LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire est plutôt établie en 2^{ème} ligne dans les rechutes précoces (< 1 an après le diagnostic) survenant en dehors du traitement (« off-therapy ») et qui doivent être suivis par une phase de consolidation par allogreffe qui est associée à une morbidité importante ;
- l'utilisation de la vinblastine en monothérapie dans le traitement du LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire, qui constitue un comparateur cliniquement pertinent de XALKORI (crizotinib), mais dont l'efficacité est limitée dans les rechutes précoces et dont l'utilisation est par conséquent réservée aux rechutes tardives (> 1 an après le diagnostic) ;
- l'absence de traitement avec un niveau de preuve acceptable recommandé dans les rechutes précoces sous chimiothérapie « on therapy », dans les rechutes après échec de 2 lignes de traitement ou dans les maladies réfractaires ;

on peut considérer que, dans le LAGC chez l'enfant et le jeune adulte, le besoin médical pour les rechutes précoces sous chimiothérapie, pour les rechutes après échec de 2 lignes de traitement et pour les maladies réfractaires est insuffisamment couvert et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans ce contexte.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 13/07/2022 que l'efficacité et la sécurité de XALKORI (crizotinib) sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce ou dans la sous-indication suivante : « Traitement du lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

XALKORI (crizotinib) représente une nouvelle option de traitement par voie orale du lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire dans la prise en charge des enfants à partir de 6 ans et des jeunes adultes ayant reçu au préalable une première ligne de traitement par chimiothérapie.

4.5.2 Données disponibles

Les données disponibles sur l'évaluation de l'activité antitumorale et de la tolérance de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des enfants et des adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), ALK-positif, en rechute ou réfractaire, reposent sur deux études :

- **l'étude ADVL0912** : étude de phase I/II multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et de définir la dose maximale recommandée du crizotinib chez des enfants et des jeunes adultes âgés de plus de 12 mois à 21 ans ayant un LAGC ou des tumeurs solides en situation de rechute ou réfractaire ;
- **et l'étude A8081013** : étude de phase Ib multicentrique, non randomisée, toujours en cours actuellement, menée chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant des tumeurs malignes avancées, autres que le cancer du poumon non à petites cellules, et qui présentent une altération ALK, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'activité antitumorale du crizotinib en monothérapie.

Pour ces deux études, seules les données d'efficacité relatives aux patients ayant un LAGC ALK-positif sont présentées dans cet avis.

Par ailleurs, le projet AcSé crizotinib initié en 2013 par l'Institut national du cancer (INCa), composé d'un programme de diagnostic moléculaire et d'un essai de phase II, a inclus des enfants et des adultes ayant des tumeurs associées à des altérations des gènes *ALK*, *MET*, *RON* ou *ROS 1*. Les résultats concernant les patients ayant un LAGC en rechute ou réfractaire sont présentés dans cet avis.

4.5.2.1 Efficacité

Étude ADVL0912

Cette étude de phase I/II multicentrique, non randomisée, non comparative, menée par le *Children's Oncology Group* (COG) avait pour objectif d'évaluer la sécurité et de définir la dose maximale recommandée du crizotinib chez des enfants et des jeunes adultes âgés de plus de 12 mois à 21 ans ayant un LAGC (ALK-positif pour les patients de phase II) ou des tumeurs solides en situation de rechute ou réfractaire. Les critères de jugement principaux ont été la tolérance (cf. Chapitre Tolérance) et la pharmacocinétique du crizotinib. Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires, le taux de réponse objective, le taux de réponse complète, le délai médian avant la première réponse et la durée médiane de réponse ont été évalués.

Au total, 122 patients ont reçu au moins une dose de crizotinib au cours de cette étude dont 26 patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire (22 patients âgés de moins de 18 ans et 4 patients âgés de 18 à 21 ans au moment du recrutement). Parmi ces 26 patients, 6 patients (23 %) ont été traités à la dose 165 mg/m² deux fois par jour et 20 patients (77 %) ont été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour. Pour l'analyse de l'activité antitumorale, les patients ont été regroupés par niveau de dose. Tous les patients ayant un LAGC avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Chez les patients ayant un LAGC ALK-positif (n=26), le taux de réponse objective global a été de 88,5 % (IC à 95 % : [71,0 % ; 96,0 %]). Selon la dose administrée, ce taux a été :

- de 90,0 % (n=18/20 ; IC 95 % : [69,9 % ; 97,2 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour ;
- et de 83,3 % (n=5/6 ; IC 95 % : [43,6 % ; 97,0 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour.

Des réponses complètes ont été observées chez 80,8 % (n=21/26) des patients. Dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 80,0 % (n=16/20) des patients et des réponses partielles ont été observées chez 10,0 % (n=2/20) des patients. Dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 83,3 % (n=5/6) des patients.

Le délai médian avant la première réponse a été de 0,9 mois (min./max. : 0,8 – 2,1 mois) pour les deux niveaux de doses, correspondant à la date approximative de la première imagerie (scan) tumorale.

La durée médiane de réponse chez les 23 patients ayant présenté une réponse objective tumorale était de 3,9 mois (min./max. : 0,0 – 18,6 mois). A la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (18 patients répondeurs), la durée médiane de réponse a été de 3,0 mois (min./max. : 0,0 – 18,6 mois) et à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour, la durée médiane de réponse a été de 6,9 mois (min./max. : 2,5 – 10,2 mois). Il est toutefois à noter que 11 patients (dont 10 appartenant à la population pédiatrique) qui avaient présenté une réponse tumorale objective (2 patients traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour et 9 patients traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour) ont arrêté de façon précoce le traitement par crizotinib car ils ont eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La durée médiane de réponse chez les enfants n'ayant pas eu de greffe de cellules souches durant l'étude (n=9) a été de 9,2 mois (min./max. : 1,0 – 15,0 mois).

Étude A8081013

Cette étude exploratoire de phase Ib, non randomisée, multicentrique, non comparative, menée chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant des tumeurs malignes avancées, autres que le cancer du poumon non à petites cellules, et qui présentent une altération ALK, a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'activité antitumorale du crizotinib en monothérapie. Cette étude est toujours en cours à la date de publication de cet avis et les données présentées correspondent à une extraction des données en date du 3 septembre 2019. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 250 mg deux fois par jour en continu.

Les critères de jugement principaux ont été la tolérance (cf. Chapitre Tolérance) et l'évaluation de l'activité antitumorale du crizotinib avec la mesure du taux de réponse objective (pourcentage de patients avec une réponse complète ou une réponse partielle confirmée). Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires, la durée médiane de réponse, la survie sans progression et la survie globale ont été évaluées.

Au total, à la date d'extraction des données, 17 patients présentant un LAGC ALK-positif et ayant reçu au moins un traitement antérieur par chimiothérapie ont été inclus (dont 5 patients âgés de 15 à 21

ans) et 58,8 % (n=10/17) des patients étaient toujours traités par crizotinib. Le traitement a été interrompu définitivement chez 41,2 % (n=7/17) des patients avec, pour cause d'arrêt définitif la plus fréquente, la progression ou la rechute de la maladie (n=5, 29,4 %). Parmi les patients âgés de moins de 18 ans inclus dans l'étude, 2 patients étaient toujours sous traitement à la date d'extraction des données et 1 patient avait arrêté définitivement le traitement en raison de la détérioration de son état de santé général.

A la date d'extraction des données, le taux de réponse objective était de 56,3 % (IC 95 % : [33,2 % ; 76,9 %]) avec 8 patients en réponse complète (50,0 %) et 1 patient en réponse partielle (6,3 %). Une maladie stable a été observée chez 2 patients (12,5 %).

Parmi les 9 patients répondeurs, 1 patient en réponse complète est décédé ultérieurement, avec une durée de réponse de 5,7 semaines soit 1,31 mois. La durée médiane de réponse (critère de jugement secondaire exploratoire) pour les 8 autres patients répondeurs en réponse complète ou partielle a été de 222,7 semaines soit 51,22 mois (6,3 à 368,9 semaines, soit 1,45 à 84,84 mois). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte pour les 9 répondeurs d'après l'estimation de Kaplan-Meier.

En ce qui concerne la survie sans progression (critère de jugement secondaire exploratoire), 6 patients (35,3 %) ont présenté un événement de progression (n=5) ou de décès (n=1). La médiane de survie sans progression (Kaplan-Meier) n'a pas été atteinte. La probabilité de ne pas présenter d'évènements à 6 mois a été de 60,5 % (IC 95 % : [32,2 % ; 80,0 %]).

En termes de survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire), 5 patients (29,4 %) étaient décédés à la date d'extraction des données. La médiane de survie globale (Kaplan-Meier) n'a pas été atteinte. Les probabilités de survie à 6 mois et à 1 an ont été respectivement de 76,5 % (IC 95 % : [48,8 % ; 90,4 %]) et de 70,6 % (IC 95 % : [43,1 % ; 86,6 %]).

Projet AcSé crizotinib

L'étude AcSé crizotinib, mise en place en France par l'INCa en 2013, est une étude prospective de phase II qui a inclus des enfants et des adultes ayant des tumeurs associées à des altérations des gènes *ALK*, *MET*, *RON* ou *ROS 1* dont des patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire.

Au cours d'une première analyse publiée en 2017²³, 17 enfants et adultes atteints d'un LAGC en rechute ou réfractaire avaient été inclus au sein de l'étude AcSé et une évaluation tumorale était disponible pour 15 d'entre eux. L'âge médian était de 21 ans dont 6 patients âgés de moins de 18 ans. Dans cette étude, les patients âgés de plus de 18 ans ont été traités par du crizotinib à une dose d'initiation de 250 mg deux fois par jour et les patients âgés de ≤ 18 ans ont été traités à une dose d'initiation de 165 mg/m² deux fois par jour.

Parmi les 15 patients dont la réponse tumorale a pu être évaluée, 10 ont eu une réponse objective dont 9 patients en réponse complète et 1 patient en réponse partielle, soit un taux de réponse objective (ORR) de 67 % (IC 95 % : [42 % ; 85 %]). Les taux de réponse ont été similaires entre les patients âgés de moins de 18 ans (4 répondeurs sur 6 patients, ORR= 67 % ; IC95 % : [24 % ; 94 %]) et les patients adultes âgés de ≥ 18 ans (6 répondeurs sur 9 patients, ORR= 67 % ; IC95 % : [31 % ; 91 %]). La durée médiane de traitement a été de 3,7 mois pour la totalité de la cohorte. Pour les 10 patients ayant eu une réponse objective, elle a été de 6,5 mois (20 jours à 23 mois), avec 3 patients en progression après un arrêt définitif du traitement et 7 patients en rémission complète. Il convient de noter que 5 des 10 patients répondeurs ont eu recours à une greffe de cellules souches.

²³ Brugières L, Houot R, Cozic N et al. Crizotinib in Advanced ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adults: Results of the AcSé Phase II Trial . Poster 626. Blood. Volume 30, Supplement 1, page 2831.

Parmi les 15 patients dont la réponse tumorale a pu être évaluée, 2 étaient toujours sous traitement à la dernière date de suivi et 4 patients étaient décédés. Les raisons d'arrêt définitif du traitement par crizotinib ont été la progression de la maladie (5 patients), le recours à une greffe de cellules souches allogéniques (5 patients) et le passage à un traitement d'entretien avec d'autres médicaments (3 patients).

En 2018, lors d'une analyse de suivi de l'étude AcSé crizotinib²⁴, une évaluation de l'activité antitumorale du crizotinib était disponible pour 24 patients ayant un LAGC ALK-positif : 12 étaient en réponse complète ou réponse partielle à 2 mois de traitement, soit un taux de réponse objective de 54 % (IC 95 % : [34 % ; 75 %]).

4.5.2.2 Tolérance

Étude ADVL0912

Cette étude de phase I/II multicentrique, non randomisée, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et de définir la dose maximale recommandée du crizotinib chez des enfants et des jeunes adultes âgés de plus de 12 mois à 21 ans ayant un LAGC ou des tumeurs solides, en situation de rechute ou réfractaire.

Exposition au traitement chez les patients avec un LAGC ALK-positif

Chez les 26 patients traités par crizotinib dans le cadre d'un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire ans inclus dans cette étude, la durée médiane de traitement a été de 5,42 mois (min./max. : 1,8 mois-82,3 mois). Il convient de noter que 12 d'entre eux ont arrêté définitivement le traitement par crizotinib afin de procéder à une greffe de cellules souches, les durées de traitement les plus courtes ont été rapportées chez ces patients. La durée médiane de traitement a été de 4,88 mois (min./max. : 1,8 – 39,9 mois) à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (n=20) et de 33,3 mois (min./max. : 3,8 – 82,3 mois) à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour (n=6). Parmi les 26 patients, 9 d'entre eux (34,6 %) ont été traités plus de 12 mois par le crizotinib. Une réduction de dose a été rapportée chez 5 patients (19,2 %), tous initialement traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour : diminution de dose à 200 mg/m² deux fois par jour pour 1 patients et diminution de dose à 215 mg/m² deux fois par jour pour les 4 autres. Une majorité de patients (76,9 %) ont interrompu temporairement le traitement avec, pour la plupart (55,0 %), une interruption inférieure à 1 semaine.

Données de tolérance chez l'ensemble des patients

Il est à noter que les données de tolérance présentées ci-dessous concernent l'ensemble des patients inclus dans l'étude ADVL0912 à savoir : des patients ayant une tumeur solide en rechute ou réfractaire (incluant le groupe des « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » et le groupe des « autres tumeurs ») et des patients ayant un LAGC en rechute ou réfractaire.

Phase 1- toxicités dose-limitantes et dose maximale tolérée

Une évaluation de la toxicité dose-limitante a été réalisée chez les 75 patients inclus dans la phase 1 (indépendamment de l'indication). Une toxicité hématologique a été rapportée chez 3 patients (4,0 %) : 1 patient à chacune des doses évaluées dans la phase 1 (165 mg/m² deux fois par jour, 280 mg/m² deux fois par jour et 365 mg/m² deux fois par jour). Des cas de toxicité non hématologique ont été rapportés chez 2 patients (2,7 %) : 1 à la dose de 215 mg/m² et 1 à la dose de 365 mg/m².

Sur la base de la toxicité dose-limitante observée, la dose maximale tolérée (dose recommandée pour la phase 2) du crizotinib dans le traitement du LAGC a été établie à 280 mg/m² deux fois par jour car 2 cas de toxicité dose-limitante avaient été rapportés à la dose de 365 mg/m² deux fois par jour.

²⁴ Vassal G, Cozic N, Ferretti G, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French national AcSé program. Annals of Oncology Volume 29, Supplement 8, October 2018, Page viii142.

Phase 1 - événements indésirables (EI)

Des EI ont été rapportés pour l'ensemble des patients de la population de tolérance (n=89) inclus dans la phase 1. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 60 %) ont été : élévation des transaminases (79,8 %), nausées (62,9 %) et vomissements (62,9 %). Des EI avec une sévérité de grade 3-4 ont été rapportés chez 48,3 % des patients, avec une fréquence plus élevée chez les patients traités à la dose la plus forte de 365 mg/m² deux fois par jour. La neutropénie était l'EI de grades 3-4 le plus fréquemment rapporté (23,6 %).

Des EI considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 98,9 % des patients (n=88/89). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 30 %) ont été : élévation des transaminases, nausées, vomissements, neutropénie, diarrhée, troubles de la vision, leucopénie et fatigue. Des EI de grade 3-4 considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 32,6 % des patients, avec une fréquence plus élevée chez les patients traités à la dose la plus forte de 365 mg/m² deux fois par jour. La neutropénie a été l'EI grave considéré comme lié au traitement le plus fréquemment rapporté (22,5 %).

Phase 2 - événements indésirables (EI) chez l'ensemble des patients

Au total, 121 patients ont été inclus dans la population de tolérance de la phase 2 de l'étude (incluant les patients de la phase 1). Des EI ont été rapportés pour l'ensemble des patients de la population de tolérance et des EI des grades 3-4 ont été rapportés chez 76,0 % d'entre eux (n=92). Des EI considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 99,2 % des patients dont des EI de grades 3-4 qui ont été rapportés chez 58,7 % des patients (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Étude ADVL0912 : proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans la population avec un LAGC ALK-positif et dans la population globale de tolérance.

n patients (%)	EI chez patients avec un LAGC ALK-positif N=26		EI rapportés dans la population globale de tolérance N=121	
	EI toutes causes	EI liés au traitement	EI toutes causes	EI liés au traitement
Patients avec EI	26 (100)	26 (100)	121 (100)	120 (99,2)
Patients avec EI de grade 3-4	25 (96,2)	19 (73,1)	92 (76,0)	71 (58,7)
Patients avec EI de grade 5	-	-	6 (5,0)	1 (0,8)

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 60 %) ont été : élévation des transaminases, vomissements, nausées, neutropénie, diarrhée et leucopénie. La neutropénie était l'EI de grade 3-4 le plus fréquemment rapporté (52,1 %). Parmi les EI d'intérêt, 46 % des patients (n=56/121) ont rapportés des troubles de la vision, dont 65 % des 26 patients atteints de LAGC. Les symptômes visuels les plus fréquents ont été une vision trouble et une altération de la vision avec un délai de survenue médian d'environ 1 semaine. Parmi les autres symptômes visuels, une photopsie, une myiodésopsie et une photophobie ont été rapportées.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 50 %) ont été : élévation des transaminases, vomissements, neutropénie, nausées, diarrhée et leucopénie. L'EI considéré comme lié au traitement de grade 3-4 le plus fréquemment rapporté a été la neutropénie (44,6 %).

Au total, 12 patients (9,8 %) ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un EI : 2 patients (7,7 %) du groupe « LAGC » (neutropénie), 4 patients (28,6 %) du groupe « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » (EI non précisés) et 6 patients (7,3 %) du groupe « autres tumeurs » (EI non précisés).

Des EI graves ont été rapportés chez 41,3 % des patients. La neutropénie était l'EI grave le plus fréquemment rapporté (14,0 %), considérée comme liée au traitement chez 9,9 % des patients. Le profil et la fréquence d'EI, dont les EI graves, a été généralement similaire entre les différents groupes de patients : LAGC, tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ou autres tumeurs, malgré un nombre limité de patients inclus dans chaque groupe.

Dans cette étude, 10 décès ont été rapportés (tous dans le groupe « autres tumeurs ») : 3 décès sont survenus au-delà des 30 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib et 7 patients sont décédés dans les 30 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib. Parmi ces 7 derniers cas de décès, 6 cas ont été rapportés comme étant liés à la progression de la maladie et 1 cas a été rapporté comme étant lié à la progression de la maladie et au traitement (hémorragie intracrânienne).

Phase 2 - événements indésirables (EI) dans la population pédiatrique

Le profil de tolérance chez les enfants inclus semblait similaire à celui rapporté chez l'ensemble des patients. L'ensemble des 105 enfants inclus ont rapporté au moins un EI, les plus fréquents (≥ 60 % des patients) ont été : élévation des transaminases, vomissements, neutropénie, nausées, diarrhée et leucopénie. Des EI liés au traitement ont été rapportés chez 104 enfants (99,0 %) dont 59,0 % ont signalé des EI de grade 3 ou 4, le plus souvent une neutropénie

Les arrêts définitifs du traitement par crizotinib associés à des EI ont concerné 11 enfants (10,4 %) : 1 patient dans le groupe « LAGC » (neutropénie), 4 patients du groupe « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » (EI non spécifiés) et 6 patients du groupe « autres tumeurs ».

Des EIG ont été rapportés chez 42 enfants (40,0 %) et l'EIG le plus fréquemment rapporté a été la neutropénie (14,3 %).

Huit décès ont été rapportés dans la population pédiatrique : 2 décès sont survenus au-delà des 30 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib et 6 patients sont décédés dans les 30 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib (5 cas ont été rapportés comme étant liés à la progression de la maladie et 1 décès lié à une hémorragie intracrânienne a été rapporté comme étant dû à la progression de la maladie et au traitement).

Étude A8081013

Cette étude de phase Ib, non randomisée, multicentrique, menée chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant des tumeurs malignes avancées, autres que le cancer du poumon non à petites cellules, et qui présentent une altération ALK, est toujours en cours à la date de publication de cet avis. Les données de tolérance présentées correspondent à une extraction des données en date du 3 septembre 2019.

Exposition au traitement chez les patients avec un LAGC ALK-positif

Chez les 17 patients traités par crizotinib à la posologie de 250 mg deux fois par jour dans le cadre d'un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire inclus dans cette étude, la durée médiane de traitement a été de 335,1 semaines (min./max. : 0,1 semaines – 440,1 semaines).

Données de tolérance chez l'ensemble des patients

Il est à noter que les données de tolérance présentées ci-dessous concernent l'ensemble des patients inclus dans l'étude A8081013 à savoir : des patients ayant une tumeur solide en rechute ou réfractaire (incluant le groupe des « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » et le groupe des « autres tumeurs ») et des patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire. La population de tolérance représentait 44 patients.

Au total, des EI ont été rapportés chez 97,7 % des patients (n=43/44). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 30 %) ont été : les troubles de la vision (50,0 %), l'élévation des transaminases (47,7 %),

la diarrhée (45,5 %), les nausées (43,2 %), les vomissements (43,2 %), les œdèmes (34,1 %), les douleurs abdominales (31,8 %) et la neutropénie (31,8 %). Au total, 4 patients (9,1 %) ont dû interrompre de façon définitive leur traitement par crizotinib en raison d'EI (1 patient du groupe « LAGC », 1 patient du groupe « tumeurs myofibroblastiques inflammatoires » et 2 autres patients du groupe « autres tumeurs »).

Dans le groupe des patients ayant un LAGC (n=17), les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 30 %) ont été : les troubles de la vision (64,70 %), la diarrhée (64,7 %), l'élévation des transaminases (58,8 %), les vomissements (47,1 %), les douleurs abdominales (47,1 %), la neutropénie (41,2 %) et les nausées (35,3 %).

En termes de sévérité, des EI de grades 3-4 ont été rapportés chez 63,6 % des patients (n=28/44) et des EI de grade 5 ont été rapportés chez 13,6 % des patients (n=6). Les EI de grade 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) ont été : les neutropénies (20,5 %), l'élévation des transaminases (18,2 %), les vomissements (9,1 %), la fatigue (9,1 %), l'anémie (6,8 %), les nausées (6,8 %), la leucopénie (6,8 %) et l'hypoalbuminémie (6,8 %). L'EI de grade 4 le plus fréquemment rapporté a été l'augmentation des créatine phosphokinases (9,1 %).

Des EI graves ont été rapportés chez 43,2 % des patients (n=19/44). Les EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 3 patients) ont été l'élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (n=4 ; 9,1 %) et la progression de la maladie (n=3 ; 6,8 %).

Dans cette étude, 6 décès ont été rapportés dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement par crizotinib (2 dans le groupe « LAGC » et 4 dans le groupe « autres tumeurs ») et 15 décès sont survenus au-delà des 28 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib. Parmi ces 21 décès, 17 étaient liés à la progression de la maladie, 2 ont été rapportés comme liés au traitement (infarctus cérébral et pneumopathie interstitielle), 1 était lié à une insuffisance respiratoire et le dernier était de cause non connue.

Données de tolérance dans la population pédiatrique

Dans la population pédiatrique, l'ensemble des patients (n=4) a présenté au moins un EI. Trois patients (60,0 %) ont présenté un EI grave (élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, nausées et vomissements associés à une diarrhée). Aucun EI de grade 5 ou associé à un arrêt définitif de traitement n'a été rapporté dans la population pédiatrique.

Projet AcSé crizotinib

D'après l'analyse de 2017 de l'étude AcSé crizotinib²⁵, les données de tolérance disponibles pour les 15 enfants et adultes traités par crizotinib dans le cadre d'un LAGC en rechute et réfractaire ont rapporté 5 EI de grade ≥ 3 (toxicité hématologique et cytolyse). Les EI rapportés comme liés au traitement les fréquents ont été des nausées et des vomissements (15 %), une élévation des transaminases (11 %) et des troubles de la vision (11 %) ; ces EI ont été majoritairement de grade 1 (75 %).

4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement XALKORI (crizotinib) dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'accès précoce.

²⁵ Brugières L, Houot R, Cozic N et al. Crizotinib in Advanced ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adults: Results of the AcSé Phase II Trial . Poster 626. Blood. Volume 30, Supplement 1, page 2831.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- des résultats issus de deux études de phase II non comparatives (ADVL0912 et A8081013) avec un faible échantillon ne permettant pas de tirer une conclusion robuste de l'efficacité du crizotinib chez les enfants et les jeunes adultes ayant un LAGC ALK-positif ; mais suggérant néanmoins une activité antitumorale dans cette population avec des taux de réponse globale respectifs de 88,5 % (n=23/26) et de 56,3 % (n=9/16) et des taux de réponse complètes respectifs de 80,8 % (n=21/26) et de 50,0 % (n=8/16) ;
- des données de tolérance limitées chez l'enfant et le jeune adulte en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an, suggérant toutefois un profil de tolérance du crizotinib plutôt favorable et similaire à celui déjà connu chez l'adulte ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans le traitement de 2^{ème} ligne du LAGC ALK-positif chez l'enfant et le jeune adulte, notamment pour les rechutes précoces sous chimiothérapie (« on therapy »), pour les rechutes après échec de 2 lignes de traitement et pour les maladies réfractaires ;
- de l'impact sur la simplification du parcours de soins des patients apporté par le crizotinib compte tenu de son administration par voie orale à domicile ;

la Commission considère que les critères ci-dessous sont remplis :

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de parcours de soins ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard des critères satisfaits, XALKORI (crizotinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :
 - les protocoles de chimiothérapie ont une place dans le LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire plutôt établie en 2^{ème} ligne dans les rechutes précoces (< 1 an après le diagnostic) survenant en dehors du traitement (« off-therapy ») et doivent être suivis par une phase de consolidation par allogreffe qui est associée à une morbidité importante ;
 - la vinblastine en monothérapie a une utilisation réservée aux rechutes tardives (> 1 an après le diagnostic) du fait de son efficacité limitée dans les rechutes précoces de LAGC ;

- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ XALKORI (crizotinib), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge et comble un besoin médical insuffisamment couvert dans le LAGC chez l'enfant et le jeune adulte, notamment pour les rechutes précoces sous chimiothérapie, pour les rechutes après échec de 2 lignes de traitement et pour les maladies réfractaires.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de XALKORI (crizotinib) dans l'indication « traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 09/05/2022 Date de l'avis de l'ANSM : Date d'examen et d'adoption :
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	XALKORI (crizotinib) 250 mg gélule Boite de 6 plaquettes contenant 10 gélules (CIP : 34009 589 022 2 2 ; UCD 34008 9389264 0) XALKORI (crizotinib) 200 mg gélule Boite de 6 plaquettes contenant 10 gélules (CIP : 34009 589 022 1 5 ; UCD 34008 9389258 9)
Demandeur	PFIZER SAS
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01E Inhibiteurs de protéines kinases L01ED Inhibiteurs de la lymphome kinase anaplasique (ALK) L01ED01 crizotinib

XALKORI 200 mg et 250 mg,, 20 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr