

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

crizotinib

XALKORI 200 et 250 mg,

gélule

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI)
- Enfant (≥ 1 ans à 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire ».

Place dans la stratégie thérapeutique	En pédiatrie, malgré le faible niveau de preuve lié à des données limitées et les incertitudes qui en découlent sur son efficacité, la Commission considère que XALKORI (crizotinib) est une option de traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de 1 ans. D'après les experts, XALKORI (crizotinib) pourrait avoir une place dans la prise en charge pédiatrique : – des TMI ALK-positives non opérables par chirurgie conservatrice après échec des anti-inflammatoires ; – des TMI ALK-positives métastatiques.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès mineur dans la prise en charge des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positives non résécables en rechute ou réfractaires chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans). Compte tenu : – des données des études de phase I-II fournies qui suggèrent une activité anti-tumorale du crizotinib dans les TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires, notamment les résultats de l'étude ADVL0912 qui rapportent

	chez les 12 patients pédiatriques traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM) : 5 patients avec une réponse complète, 6 patients avec une réponse partielle et 1 patient avec une maladie stable et une durée médiane de réponse de 14,8 mois (min./max. : 2,8-48,9 mois) ; – du besoin médical mal couvert dans le traitement des TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant du fait de l'absence de traitement standard et/ou autorisé en cas de TMI non opérable de façon conservatrice ou de TMI métastatique ; – de l'amélioration attendue mais non étayée des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie avec une administration par voie orale du crizotinib (gélule) à domicile ; et malgré : – l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée dont les résultats ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles ; – des données de tolérance limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an dans les études fournies ; la survenue potentielle d'une toxicité oculaire et d'une neutropénie de grades 3-4, effets indésirables connus du crizotinib survenant de façon plus fréquente chez l'enfant et qui nécessitent une surveillance renforcée dans la population pédiatrique ; la Commission considère que XALKORI (crizotinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastique lymphoma kinase (ALK) positives non résécables en rechute ou réfractaires chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 ans à < 18 ans).
Population cible	La population cible est estimée entre 1 et 5 patients âgés de moins de 18 ans par an en France.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues d'un suivi de cohorte, de préférence exhaustif, incluant les enfants traités par XALKORI (crizotinib) en France. Ces données devront permettre la description notamment : – de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement, – de leur évolution clinique avec évaluation de l'activité antitumorale, de la durée de réponse au traitement par crizotinib et des traitements subséquents mis en place le cas échéant, – du profil de tolérance du crizotinib avec un suivi prolongé. La Commission recommande de s'appuyer sur l'étude de cohorte prospective observationnelle de suivi de l'utilisation de molécules innovantes en cancérologie et en hématologie pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique (étude SACHA). La Commission réévaluera XALKORI (crizotinib) dans le traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de 1 an, à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans depuis la publication de l'avis du 19 avril 2023¹.
Recommandations particulières	Sans objet.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XALKORI (crizotinib) en date du 19/04/2023. Disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20115_XALKORI_TMI_PIC_INS_AvisDef_CT20115.pdf

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ADVL0912 : rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19 avril 2023) et focus sur les populations pédiatriques âgés de 2 à 6 ans	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Données issues de l'étude clinique ADVL0912	11
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	13
3.3.3 Données issues du PSUR	13
3.3.4 Données issues du RCP	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.4.1 Autorisation d'Accès Compassion (AAC)	15
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription : extension du périmètre de remboursement
Précisions	Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pour le nouveau libellé d'AMM (en vigueur depuis le 22 août 2024), qui modifie la limite d'âge de l'indication de ≥ 6 ans à ≥ 1 an dans le traitement des patients ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire. Toutefois les spécialités en gélules sont destinées aux patients pédiatriques dont la surface corporelle (SC) est $\geq 1,34$ m² (cf. rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « XALKORI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	crizotinib (L01ED01) XALKORI 200 mg gélule – 6 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 267 625 6 8) – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 267 626 2 9) XALKORI 250 mg, gélule – 6 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 267 627 9 7) – flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 267 628 5 8)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012 Date des rectificatifs et teneur : – rectificatif du 22 août 2024 relatif à la variation EMEA/H/C/002489/X/0080/G autorisant : • une modification du libellé des indications pédiatriques : - dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire ; - dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire. • une extension de gamme adaptée aux patients pédiatriques, sous forme de granules contenues dans des gélules à ouvrir (XALKORI 20 mg, 50 mg et 150 mg, granulés en gélules à ouvrir). Spécificités : PGR, MARR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui

Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière. • Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. – Statut particulier • Autorisation Temporaire d'Utilisation (17 juillet 2021) puis Autorisation d'Accès compassionnel (terminée le 31/03/2025)																																				
Posologie dans l'indication évaluée	Le schéma posologique initial recommandé pour le crizotinib chez les patients pédiatriques est basé sur la surface corporelle (SC). La posologie recommandée de crizotinib chez les patients pédiatriques 4 atteints d'un LAGC ou d'une TMI est de 280 mg/m2 par voie orale deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les patients pédiatriques ayant une SC < 1,34 m², il convient d'utiliser les granulés en gélules à ouvrir de XALKORI et les gélules de pour les patients ayant une surface corporelle (SC) ≥1,34 m². Tableau 1 : Posologie initiale recommandée pour les granulés de crizotinib chez les patients pédiatriques ayant une surface corporelle (SC) comprise entre 0,38 m² et 1,33 m² <table><tr><th>Surface corporelle (SC)**</th><th>Dose (deux fois par jour)</th><th>Dose quotidienne totale</th></tr><tr><td>0,38 à 0,46 m²</td><td>120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)</td><td>240 mg</td></tr><tr><td>0,47 à 0,51 m²</td><td>140 mg (2× 20 mg + 2 × 50 mg)</td><td>280 mg</td></tr><tr><td>0,52 à 0,61 m²</td><td>150 mg (1 × 150 mg)</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>0,62 à 0,80 m²</td><td>200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>0,81 à 0,97 m²</td><td>250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)</td><td>500 mg</td></tr><tr><td>0,98 à 1,16 m²</td><td>300 mg (2 × 150 mg)</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>1,17 à 1,33 m²</td><td>350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)</td><td>700 mg</td></tr></table> Tableau 2 : Posologie initiale recommandée pour les gélules de crizotinib chez les patients pédiatriques dont la surface corporelle (SC) est ≥1,34 m² <table><tr><th>Surface corporelle (SC)**</th><th>Dose (deux fois par jour)</th><th>Dose quotidienne totale</th></tr><tr><td>1,34-1,51 m²</td><td>400 mg (2 gélules de 200 mg)</td><td>800 mg</td></tr><tr><td>1,52-1,69 m²</td><td>450 mg (1 gélule de 200 mg +1 gélule de 250 mg)</td><td>900 mg</td></tr><tr><td>≥ 1,70 m²</td><td>500 mg</td><td>1000 mg</td></tr></table>	Surface corporelle (SC)**	Dose (deux fois par jour)	Dose quotidienne totale	0,38 à 0,46 m²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	0,47 à 0,51 m²	140 mg (2× 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg	0,52 à 0,61 m²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	0,62 à 0,80 m²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	0,81 à 0,97 m²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	0,98 à 1,16 m²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg	1,17 à 1,33 m²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg	Surface corporelle (SC)**	Dose (deux fois par jour)	Dose quotidienne totale	1,34-1,51 m²	400 mg (2 gélules de 200 mg)	800 mg	1,52-1,69 m²	450 mg (1 gélule de 200 mg +1 gélule de 250 mg)	900 mg	≥ 1,70 m²	500 mg	1000 mg
Surface corporelle (SC)**	Dose (deux fois par jour)	Dose quotidienne totale																																			
0,38 à 0,46 m²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg																																			
0,47 à 0,51 m²	140 mg (2× 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg																																			
0,52 à 0,61 m²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg																																			
0,62 à 0,80 m²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg																																			
0,81 à 0,97 m²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg																																			
0,98 à 1,16 m²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg																																			
1,17 à 1,33 m²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg																																			
Surface corporelle (SC)**	Dose (deux fois par jour)	Dose quotidienne totale																																			
1,34-1,51 m²	400 mg (2 gélules de 200 mg)	800 mg																																			
1,52-1,69 m²	450 mg (1 gélule de 200 mg +1 gélule de 250 mg)	900 mg																																			
≥ 1,70 m²	500 mg	1000 mg																																			

	(2 gélules de 250 mg)
	Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'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).
Mécanisme d'action	Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est à dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK, du ROS1 et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont le type 4 de protéine associée au microtubule d'échinoderme [EML4] ALK et la nucléophosmine [NPM]-ALK), des variants de fusion ROS1 ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – en Europe : • pris en charge en Espagne et en Allemagne dans la population de l'AMM, • en cours de prise en charge au Pays-Bas et en Italie, • pas de demande de prise en charge en Belgique et au Royaume-Uni, – aux Etats-Unis : le 14 juillet 2022, XALKORI a obtenu une approbation par la FDA chez les patients âgés d'1 an et plus et chez les adultes atteints d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK-positif non résécable, récurrente ou réfractaire.
Autres indications de l'AMM	XALKORI (crizotinib) est également indiqué en monothérapie : – 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. – 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. – 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. – Dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué XALKORI (crizotinib) dans l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR IV (Avis du 19/04/2023).

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie²

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) constituent un groupe de tumeurs mésenchymateuses très rares avec une prédilection pédiatrique dont la clinique est variable selon le site atteint. La pathogenèse est méconnue mais la présence d'un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) dans plus de la moitié des TMI suggère une atteinte néoplasique. Ces tumeurs s'inscrivent dans le diagnostic différentiel des tumeurs malignes et notamment des sarcomes des parties molles mais le diagnostic est difficile compte-tenu de l'absence de marqueur moléculaire spécifique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les TMI sont des lésions classées par l'OMS parmi les néoplasies intermédiaires (rarement métastasées) et peuvent siéger dans différents organes dont les principaux sont les poumons, le pancréas, le mésentère et l'utérus. Les TMI ALK+ présentent généralement une localisation extra-pulmonaire³. Bien qu'elles aient généralement une évolution bénigne, les TMI peuvent être localement agressives, et même comporter un risque de métastases dans 5 % des cas.

Épidémiologie

Les TMI sont des maladies très rares pour lesquelles il n'existe pas de données épidémiologiques précises : on compte 150 à 200 cas par an aux Etats-Unis² et la plus grande étude pédiatrique européenne publiée à ce jour a rapporté 60 cas de 2005 à 2016⁴. Ces tumeurs se développent généralement chez les enfants, les adolescents ou les jeunes adultes et les TMI avec translocation du gène ALK (ALK+) ont tendance à survenir chez les patients les plus jeunes³. La translocation ALK est présente dans 50 à 70 % des TMI⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La résection chirurgicale non mutilante représente le pilier du traitement des TMI et le pronostic est généralement bon lorsque la tumeur est largement réséquée. Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable, une simple surveillance est proposée car certaines TMI peuvent être non évolutives.

En cas d'évolutivité ou de symptômes, il n'existe actuellement aucun traitement standard recommandé. Diverses approches thérapeutiques (hors AMM) sont rapportées en pédiatrie par l'EpSSG (European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group)² :

- en 1^{ère} intention, la corticothérapie systémique ou la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont proposés afin de faciliter la chirurgie ;

²Casanova M, Brennan B, Alaggio R et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). Eur J Cancer. 2020 Mar;127:123-129

³ Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. Am J Surg Pathol. 2007 Apr;31(4):509-20.

⁴ Mahajan P, Casanova M, Ferrari A et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. Curr Probl Cancer. 2021 Aug;45(4):100768.

⁵ Mossé YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. Clin Cancer Res. 2009 Sep 15;15(18):5609-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2762. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19737948.

- en cas d'échec, la chimiothérapie utilisée hors AMM (protocoles à base de l'association vinblastine / vinorelbine et méthotrexate ou de l'association ifosfamide / anthracyclines), ou plus récemment, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-ALK (crizotinib, céritinib, alectinib et brigatinib) peuvent être utilisés en « bridging » avant la chirurgie ou en traitement prolongé lorsque la chirurgie n'est pas possible ou en cas de maladie métastatique.

Il est à noter que les inhibiteurs d'ALK font actuellement l'objet d'essais cliniques dans cette indication pédiatrique et que leur rôle en tant que première option thérapeutique doit encore être clarifié. Excepté le crizotinib qui vient d'obtenir une extension de son AMM dans les TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant, ces molécules ne sont pas autorisées actuellement en France dans cette indication pédiatrique en dehors des études cliniques.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe actuellement aucun traitement standard ayant l'AMM ou étant recommandé de façon standard chez l'enfant dans les TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires.

En pratique courante (avis d'experts), des protocoles de chimiothérapie à base de l'association vinblastine / vinorelbine et méthotrexate ou de l'association ifosfamide / anthracyclines sont utilisés en cas d'échec du traitement par anti-inflammatoires et peuvent être considérés comme des alternatives thérapeutiques. Toutefois, le niveau de preuve de ces traitements utilisés hors AMM est faible car fondé sur des séries de cas^{6,7,8}.

Les inhibiteurs d'ALK font actuellement l'objet d'essais cliniques dans cette indication pédiatrique et seul le crizotinib (XALKORI) a obtenu récemment une extension de son AMM dans les TMI ALK positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant. Les autres ITK anti-ALK (alectinib [ALECENSA], céritinib [ZYKADIA] 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 des alternatives thérapeutiques.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le traitement des patients pédiatriques ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK-positive non résécable en rechute ou réfractaire est donc actuellement mal couvert, avec l'utilisation hors AMM et non standardisée de protocoles de chimiothérapie pour lesquels le niveau de preuve est faible car fondé sur des séries de cas. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés assurant la guérison des patients, préservant au maximum la qualité de vie et limitant les séquelles, notamment les chirurgies mutilantes.

⁶ Favini F, Resti AG, Collini P et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the conjunctiva: response to chemotherapy with low dose methotrexate and vinorelbine. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):483-5

⁷ Kube S, Vokuhl C, Dantonello T et al.. Inflammatory myofibroblastic tumors-A retrospective analysis of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e27012.

⁸ Baldi GG, Brahmi M, Lo Vullo S et al. The Activity of Chemotherapy in Inflammatory Myofibroblastic Tumors: A Multicenter, European Retrospective Case Series Analysis. *Oncologist*. 2020 Nov;25(11):e1777-e1784.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de XALKORI dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire reposait principalement sur deux études :

- l'étude ADVL0912 : étude de phase I/II multicentrique non comparative 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 lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ou des tumeurs solides - incluant des TMI - en situation de rechute ou réfractaire ;
- et l'étude A8081013 : étude de phase Ib multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'activité antitumorale du crizotinib en monothérapie chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant des tumeurs malignes avancées avec une altération ALK (autres que le cancer du poumon non à petites cellules).

Le laboratoire avait également fourni les résultats d'une étude académique de phase II (CREATE), multicentrique, non comparative qui a évalué l'efficacité et la sécurité du crizotinib chez des adultes atteints de différents types de cancers dont des TMI avec ou sans réarrangement ALK. La population pédiatrique (population de l'AMM de XALKORI [crizotinib] dans les TMI) n'ayant pas été incluse, les résultats de cette étude qui concernent uniquement des patients adultes n'avaient pas été présentés dans l'avis du 19 avril 2023.

Dans le cadre de l'extension d'indication à la population âgés de ≥ 1 à 6 ans, l'EMA s'est appuyée sur les données ci-dessous :

- résultats de l'étude pivot ADVL0912,
- résultats de l'étude ancillaire A8081013,
- données issues de l'étude de bioéquivalence A8081074 visant à confirmer la bioéquivalence des nouveaux conditionnements, adaptés à la population pédiatrique, par rapport à ceux déjà commercialisés à ce jour.

Dans cet avis, seules les données de l'étude ADVL0912, qui incluait des patients pédiatriques âgés de 2 à 6 ans seront présentés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ADVL0912 : rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19 avril 2023) et focus sur les populations pédiatriques âgés de 2 à 6 ans

Objectif et schéma de l'étude

Cette étude de phase I/II multicentrique, 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 ou des tumeurs solides (ALK-positif pour les patients de phase II) en situation de rechute ou réfractaire.

Population de l'étude

Au total, 122 patients ont reçu au moins une dose de crizotinib au cours de cette étude dont 14 patients ayant une TMI ALK-positif en rechute ou réfractaire (tous âgés de moins de 18 ans). L'âge médian des patients inclus était de 6,5 ans (min./max. : 2 ans - 13 ans). La plupart des patients (12 sur 14) avaient précédemment eu une intervention chirurgicale (8 patients) ou un traitement systémique (7 patients, dont 5 ayant reçu une ligne de traitement systémique, 1 patient ayant reçu deux lignes de traitement systémique et 1 patient ayant reçu plus de deux lignes de traitement systémique) pour leur maladie. Les patients atteints de tumeurs primitives ou métastatiques du système nerveux central ont été exclus de l'étude.

La tranche d'âge des patients âgés 2 à 6 ans représentait 4/14 (28,5%) des patients TMI-ALK positif.

Traitements reçus

Parmi les 14 patients ayant une TMI ALK-positif inclus : 12 ont été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM), 1 patient a été traité à la dose 165 mg/m² deux fois par jour et 1 patient a été traité à la dose 100 mg/m² deux fois par jour. Huit des 14 patients avaient eu une chirurgie antérieure.

Les patients âgés 2 à 6 ans (4/14 (28,5%) des patients TMI-ALK positif) avaient tous été traités avec la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM).

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été la tolérance et la pharmacocinétique du crizotinib. Parmi les critères de jugement secondaires, 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.

Résultats

Tableau 3 : Résultats de l'étude ADVL0912

	Patients âgés de 2 à 6 ans (n = 4)	Patients âgés de 2 à 18 ans (n = 14)*
Taux de réponse objective (CRI) (min ; max)	4/4 (100,0%) (51,0 ; 100,0)	12/14 (85,7%) (40,9 ; 100,0)
Taux de réponse complète (CRI)	2/4 (50,0%)	5/14 (35,7%)
Durée de réponse médiane (min ; max)	22,0 mois (3,9 ; 39,9)	14,8 mois** (2,8 ; 48,9)
Délais de réponse médian (min ; max)	2,3 mois (1,0 ; 4,4)	1,0 mois** (0,8 ; 4,6)

*tous les patients n'ont pas été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM)

**n=12

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études ayant évalués le crizotinib chez les patients atteints de TMI non résécables en rechute ou réfractaires.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude clinique ADVL0912

Cette étude de phase I/II multicentrique, non comparative, 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 une TMI ALK-positive

Chez les 14 patients traités par crizotinib dans le cadre d'une TMI ALK-positive en rechute ou réfractaire inclus dans cette étude, la durée médiane de traitement a été de 20,5 mois (min./max. : 2,8 mois 73,6 mois). En fonction de la posologie, la durée médiane de traitement a été de 18,86 mois (min./max. : 2,8 – 41,6 mois) à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour (n=12) et la durée médiane de traitement pour les 2 autres patients (100 mg/m² deux fois par jour et 165 mg/m² deux fois par jour) a été respectivement de 22,0 mois et de 73,6 mois. Une réduction de dose à 215 mg/m² deux fois par jour a été rapportée chez 4 patients (28,6 %), tous initialement traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour. Une majorité de patients (71,4 %) a interrompu temporairement le traitement.

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 - événements indésirables (EI)

Une évaluation de la toxicité dose-limitante a été réalisée chez les 75 patients inclus dans la phase 1 (indépendamment de l'indication).

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 %).

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 4).

Tableau 4 : 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 TMI ALK-positif N=14		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	14 (100)	14 (100)	121 (100)	120 (99,2)
Patients avec EI de grade 3-4	11 (78,6)	9 (64,3)	92 (76,0)	71 (58,7)

n patients (%)	EI chez patients avec un TMI ALK-positif N=14		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 de grade 5	0	0	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 rapporté 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.

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).

Données de tolérance pour la population pédiatrique

Les effets indésirables retrouvés chez tous les patients (8/8) incluaient notamment une élévation des transaminases, une neutropénie, des nausées et des vomissements (non exhaustif).

Les effets indésirables retrouvés chez la plupart des patients du groupe LAGC (3/4) incluaient notamment une élévation de la créatinine sanguine, une hypoalbuminémie et une leucopénie.

Les effets indésirables retrouvés chez la plupart des patients du groupe TMI (3/4) incluaient notamment des diarrhées, une leucopénie, une élévation du taux de phosphatase alcaline, une infection respiratoire haute.

Des patients du groupe LAGC (2/4 (50 %)) ont signalé des effets indésirables graves (EIG). Un patient a rapporté une infection, une fracture du fémur, une hypertrophie rénale liée au traitement, une neutropénie et un patient a rapporté une augmentation de la créatinine sanguine ainsi qu'une hypoalbuminémie liée au traitement.

Aucun EIG n'a été signalé pour cette tranche d'âge dans le groupe TMI.

Aucun décès n'est survenu dans cette tranche d'âge pour les deux groupes.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XALKORI (crizotinib) (version 9.1, 12/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hépatotoxicité – Pneumonie / pneumopathie interstitielle – Allongement de l'intervalle QTc – Bradycardie – Kystes rénaux – Perforation gastro-intestinale – Insuffisance cardiaque
Risques importants potentiels	– Toxicité de la reproduction (incluant les femmes enceintes et allaitantes) – Perte de la vision sévère / Evènement potentiellement menaçant pour la vision – Toxicité osseuse et trouble de la croissance osseuse dans la population pédiatrique
Informations manquantes	– Patients suivant un traitement au long cours.

Il est à noter qu'une brochure patient et une carte patient validées par l'ANSM sont disponibles dans le cadre de Mesures Additionnelles de réduction du risque (MARR).

3.3.3 Données issues du PSUR

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance du crizotinib incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR 13) couvrant la période du 26 août 2023 au 25 août 2025

D'après ce rapport, l'exposition cumulative au crizotinib est estimée à 143 847 patients dans le monde.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ce rapport

3.3.4 Données issues du RCP

Il est à noter que l'ANSM a publié en novembre 2022 une lettre à destination des professionnels de santé concernant le risque de toxicité oculaire avec XALKORI (crizotinib) incluant un risque de perte de vision sévère et la nécessité d'une surveillance renforcée de la vision chez les patients pédiatrique⁹.

« Résumé du profil de tolérance chez les patients pédiatriques

La population de l'analyse de sécurité inclut 110 patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) atteints de tout type de tumeurs, dont 41 patients atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire ou d'une TMI ALK-positive non résécable récidivante ou réfractaire, ayant reçu du crizotinib dans 2 études à bras unique, l'étude 0912 (n = 36) et l'étude 1013 (n = 5). Dans l'étude 0912, les patients ont reçu du crizotinib à la posologie initiale de 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² ou 365 mg/m² deux fois par jour. Dans l'étude 1013, le crizotinib a été administré à la posologie initiale de 250 mg deux fois par jour. Au total, la population était composée de 25 patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de 3 à < 18 ans et 16 patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive âgés de 2 à < 18 ans. L'expérience de l'utilisation du crizotinib dans les différents sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) de patients pédiatriques est limitée et ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Les profils de tolérance étaient similaires dans les différents sous-groupes d'âge, de sexe et d'origine ethnique, même si les fréquences d'effets indésirables montraient de légères variations au sein de chaque sous-groupe. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (≥ 80 %) dans l'ensemble des sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) ont été l'augmentation des transaminases, les vomissements, la neutropénie, les nausées, la diarrhée et la leucopénie. L'effet indésirable grave le plus fréquent (90 %) a été la neutropénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs était de 2,8 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 11 patients (10 %). L'administration a été interrompue chez 47 patients (43 %) et la posologie a été diminuée chez 15 patients (14 %). Les effets indésirables les plus fréquents (> 60 %) ont été l'augmentation des transaminases, les vomissements, la neutropénie, les nausées, la diarrhée et la leucopénie. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) a été la neutropénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif était de 5,1 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient (4 %). Onze patients atteints d'un LAGC ALK-positif sur 25 (44 %) ont arrêté définitivement le traitement par crizotinib en raison d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). L'administration a été interrompue chez 17 patients (68 %) et la posologie a été diminuée chez 4 patients (16 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) ont été la diarrhée, les vomissements, l'augmentation des transaminases, la neutropénie, la leucopénie et les nausées. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 40 %) ont été la neutropénie, la leucopénie et la lymphopénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive était de 21,8 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4 patients (25 %). L'administration a été interrompue chez 12 patients (75 %) et la posologie a été diminuée chez 4 patients (25 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) ont été la neutropénie, les nausées et les vomissements. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) a été la neutropénie.

Le profil de tolérance du crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive a globalement été similaire à celui précédemment établi chez les adultes

⁹ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Xalkori (crizotinib) : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques. Novembre 2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/18/20221118-dhpc-xalkori-courrier.pdf>

atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé, malgré certaines variations de fréquence. Les cas de neutropénie, leucopénie et diarrhée de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents (différence de $\geq 10\%$) chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive que chez les adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. Ces 2 populations se caractérisent par un âge, une comorbidité et des maladies sous-jacentes différentes, ce qui pourrait expliquer les différences de fréquence. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Autorisation d'Accès Compassion (AAC)

Dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATUs) puis d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC), XALKORI (crizotinib 25 mg/ml, solution buvable) a été utilisé dans plusieurs indications pédiatriques dont le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) ALK-positives et le neuroblastome chez des patients en rechute/réfractaire.

D'après les données du laboratoire, 53 patients ont été inclus entre 17 juillet 2021 (début de l'ATU) et le 31/03/2025 (fin de l'AAC).

Sur les 53 patients inclus dans les dispositifs d'accès dérogatoires, seules les données de 24 patients sont disponibles.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Parmi les 24 patients, 2 patients ont eu une première visite d'initiation et 10 patients ont eu au moins une visite de suivi :

- **LAGC ALK-positif : 6 patients (27,27 %),**
- **TMI ALK-positive : 5 patients (22,73 %),**
- Nodule pulmonaire isolé traité par radiothérapie : 1 patient (4,55 %),
- Adénocarcinome métastatique bronchique : 1 patient (4,55 %),
- Autres maladies et données manquantes : 11 patients.

Ces patients ont été inclus dans 18 hôpitaux différents et 23 médecins ont participé à ces programmes d'accès dérogatoires.

La médiane d'âge à l'inclusion des patients dans l'AAC était de 13,0 ans (Q1-Q3 : 6,1 ; 23,5) et 58,3 % étaient des hommes.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie maximale recommandée de XALKORI (crizotinib) en solution buvable était de 280 mg/m² deux fois par jour dans le cadre des dispositifs d'accès dérogatoires.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Parmi les 24 patients inclus dans les dispositifs d'accès dérogatoire, 10 patients ont eu au moins une visite de suivi.

Les données disponibles sont les suivantes :

- Après 3 mois de suivi : 1 patient présentait une réponse complète (un garçon de 12 ans traité pour un LAGC ALK+) et 2 patients présentaient une réponse partielle (un garçon de 9 ans traité pour un TMI ALK+ et un garçon de 8 ans traité pour une maladie inconnue),
- Après 10 mois de suivi : 1 patient présentait une réponse partielle (un garçon de 23 ans traité pour un TMI ALK+),
- Après 22 mois de suivi : 1 patient présentait une progression de la maladie (un garçon de 8 ans traité pour un TMI ALK+),
- Après 24 mois de suivi : 1 patient présentait une réponse complète (un garçon de 11 ans traité pour une maladie inconnue).

Profil de tolérance

Durant la période du 17 juillet 2012 au 07 juin 2024, 19 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 19 patients incluant 66 effets indésirables :

- 13 cas incluaient 27 EI graves dont 3 ayant mené au décès : une pneumopathie interstitielle pulmonaire sur progression tumorale d'un neuroblastome (1 cas) et décès dans le cadre d'une progression de la maladie (2 cas),
- 14 cas ayant présenté des EI ayant nécessité un arrêt (chez 6 patients) / une modification / une interruption de traitement.

3.5 Modification du parcours de soins

Pour rappel, XALKORI (crizotinib), gélules, est susceptible d'améliorer le parcours de soin compte tenu de son administration par voie orale (gélule) à domicile.

Un complément de gamme XALKORI (crizotinib) 20, 50 et 150 mg, en granulés en gélules, a désormais une AMM. Le RCP précise que pour les patients pédiatriques ayant une SC < 1,34 m², il convient d'utiliser les granulés en gélules à ouvrir de XALKORI et les gélules pour les patients ayant une surface corporelle (SC) ≥ 1,34 m².

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans les tumeurs malignes ALK, ROS1 ou MET positives

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude CRISP ITCC 053	Phase Ib évaluant la sécurité et le crizotinib en monothérapie ou en association (avec la vinblastine dans la LAGC) chez les patients pédiatriques présentant des tumeurs malignes ALK, ROS1 ou MET positives. Le laboratoire Pfizer n'est pas le promoteur de cette étude.	Étude en cours Aucun résultat disponible (calendrier des résultats non connu)
CRZ-NBLAGC	Phase I/II évaluant la tolérance et la sécurité du crizotinib chez des patients japonais atteints de LAGC ALK+ ou de neuroblastome en rechute ou réfractaire (phase I) et l'efficacité du crizotinib uniquement chez les patients atteints d'un LAGC ALK+ (phase II). Le laboratoire Pfizer n'est pas le promoteur de cette étude.	Étude en cours Aucun résultat disponible (calendrier des résultats non connu)

4. Discussion

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) sont des néoplasies très rares survenant généralement chez les enfants et les jeunes adultes. Les TMI ont le plus souvent une évolution bénigne mais elles peuvent être localement agressives et comporter un risque de métastases dans 5 % des cas.

Au total, la demande d'extension d'indication de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de ≥ 1 à < 18 ans (contre ≥ 6 à < 18 ans lors de l'inscription du 19 avril 2023) ayant une TMI anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive en rechute ou réfractaire repose sur 2 études de phases I/II non comparatives qui suggèrent une activité antitumorale du crizotinib dans cette population :

- l'étude ADVL091226, réalisée chez 14 patients ayant une TMI ALK-positive en rechute ou réfractaire (tous âgés de moins de 18 ans au moment du recrutement), dont les résultats chez les 12 patients traités à la dose de 280mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM) rapportent 5 patients avec une réponse complète, 6 patients avec une réponse partielle et 1 patient avec une maladie stable et une durée médiane de réponse de 14,8 mois (min./max. : 2,8-48,9 mois) ;
- l'étude A8081013, toujours en cours actuellement, réalisée chez 9 patients âgés de 15 ans et plus ayant une TMI ALK-positive, dont les résultats chez les 2 patients pédiatriques inclus âgés de 15 à 18 ans ayant eu une chirurgie antérieure rapportent une réponse partielle avec une durée de réponse de 69,0 mois et une maladie stable.

Les données de tolérance issues des études suggèrent un profil de tolérance du crizotinib jugé acceptable et assez similaire à celui déjà connu chez l'adulte. Les EI les plus fréquents sont de type gastro-intestinal, hépatique, hématologique ou rénal.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- compte tenu du faible échantillon inclus et de la méthodologie non comparative, les résultats issus des deux études de phase I-II (ADVL0912 et A8081013) ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles chez les enfants à partir de 1 an ayant une TMI ALK-positive non résécable en rechute ou réfractaire ;
- deux formulations différentes de crizotinib ont été utilisées dans les études fournies : gélules et solution orale, cette dernière forme pharmaceutique n'est pas disponible actuellement sur le marché (en dehors de l'accès compassionnel) mais a toutefois été évaluée comme bioéquivalente à la forme gélule selon l'EPAR ;
- les données de tolérance sont limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an ;
- la toxicité oculaire et la neutropénie de grades 3-4, effets indésirables connus du crizotinib survenant de façon plus fréquente chez l'enfant, nécessitent une surveillance renforcée dans la population pédiatrique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de XALKORI (crizotinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. La Commission souligne toutefois l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare qui vient encadrer un usage hors AMM des protocoles de chimiothérapie et dans un contexte de besoin médical mal couvert dans le traitement des TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de 1 an.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En pédiatrie, malgré le faible niveau de preuve lié à des données limitées et les incertitudes qui en découlent sur son efficacité, la Commission considère que XALKORI (crizotinib) est une option de traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de 1 an.

D'après les experts, XALKORI (crizotinib) pourrait avoir une place dans la prise en charge pédiatrique :

- des TMI ALK-positives non opérables par chirurgie conservatrice après échec des antiinflammatoires ;
- des TMI ALK-positives métastatiques.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) sont des néoplasies très rares survenant généralement chez les enfants et les jeunes adultes. Les TMI ont le plus souvent une évolution bénigne mais elles peuvent être localement agressives et comporter un risque de métastases.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en pédiatrie malgré des incertitudes qui persistent sur son apport thérapeutique par rapport aux alternatives disponibles compte tenu de données limitées et de l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée.
- ➔ XALKORI (crizotinib) est une option de traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de 1 an.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence très faible,
- du besoin médical mal couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact supplémentaire de XALKORI (crizotinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie qui n'est à ce jour pas démontré, mais pour lequel la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare qui vient encadrer un usage hors AMM des protocoles de chimiothérapie ;

- avec un impact supplémentaire attendu, mais non étayé, sur le parcours de soins du patient considérant la possibilité du traitement par XALKORI (crizotinib), gélule, au domicile du patient contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement ;

XALKORI (crizotinib) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI (crizotinib), gélule, aux dosages de 250 mg et 200 mg, est important dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XALKORI (crizotinib), gélule, aux dosages de 250 mg et 200 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire et à la posologie de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données des études de phase I-II fournies qui suggèrent une activité antitumorale du crizotinib dans les TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires, notamment les résultats de l'étude ADVL0912 qui rapportent chez les 12 patients pédiatriques traités à la dose de 280mg/m² deux fois par jour (posologie de l'AMM) : 5 patients avec une réponse complète, 6 patients avec une réponse partielle et 1 patient avec une maladie stable et une durée médiane de réponse de 14,8 mois (min./max. : 2,8-48,9 mois) ;
- du besoin médical mal couvert dans le traitement des TMI ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant du fait de l'absence de traitement standard et/ou autorisé en cas de TMI non opérable de façon conservatrice ou de TMI métastatique ;
- de l'amélioration attendue mais non étayée des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie avec une administration par voie orale du crizotinib (gélule) à domicile ;

et malgré :

- l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée dont les résultats ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles ;
- des données de tolérance limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an dans les études fournies ;
- la survenue potentielle d'une toxicité oculaire et d'une neutropénie de grades 3-4, effets indésirables connus du crizotinib survenant de façon plus fréquente chez l'enfant et qui nécessitent une surveillance renforcée dans la population pédiatrique ;

la Commission considère que XALKORI (crizotinib), gélule, aux dosages de 250 mg et 200 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positives non résécables en rechute ou réfractaires chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans).

5.5 Population cible

La population cible de XALKORI (crizotinib) dans l'indication évaluée sont les patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire en rechute ou réfractaire.

Les TMI sont des maladies très rares pour lesquelles il n'existe pas de données épidémiologiques précises : on compte 150 à 200 cas par an aux Etats-Unis¹⁰ et la plus grande étude pédiatrique européenne publiée à ce jour a rapporté 60 cas de 2005 à 2016¹¹. Par ailleurs, la translocation ALK est présente dans 50 à 70 % des TMI¹².

D'après un avis d'expert, plus de la moitié des patients ayant une TMI sont guéris après chirurgie conservatrice, pour les autres, un traitement anti-inflammatoire est privilégié et, en cas d'échec ou de maladie métastatique, le crizotinib peut être indiqué en présence d'une altération ALK. Ainsi, la population cible de XALKORI (crizotinib) pourrait être estimée entre 1 et 5 patients âgés de moins de 18 ans par an en France.

La population cible est estimée entre 1 et 5 patients par an.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues d'un suivi de cohorte recensant les enfants traités par XALKORI (crizotinib) en France. Ces données devront permettre la description notamment :

- de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement,
- de leur évolution clinique avec évaluation de l'activité antitumorale, de la durée de réponse au traitement par crizotinib et des traitements subséquents mis en place le cas échéant,
- du profil de tolérance du crizotinib avec un suivi prolongé.

La Commission recommande de s'appuyer sur l'étude de cohorte prospective observationnelle de suivi de l'utilisation de molécules innovantes en cancérologie et en hématologie pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique (étude SACHA).

La Commission réévaluera XALKORI (crizotinib) dans le traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant à partir de

¹⁰ Casanova M, Brennan B, Alaggio R et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). Eur J Cancer. 2020 Mar;127:123-129.

¹¹ Mahajan P, Casanova M, Ferrari A et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. Curr Probl Cancer. 2021 Aug;45(4):100768.

¹² Mossé YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. Clin Cancer Res. 2009 Sep 15;15(18):5609-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2762. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19737948.

1 ans, à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans à compter de la date de l'avis d'inscription initial de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) ALK-positives non résécables en rechute ou réfractaires chez l'enfant (19/04/2023).

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Comme précisé dans le RCP de XALKORI (crizotinib), pour les patients pédiatriques ayant une SC < 1,34 m², il convient d'utiliser les granulés en gélules à ouvrir de XALKORI et les gélules pour les patients ayant une surface corporelle (SC) ≥ 1,34 m².