

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 décembre 2017

Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017

céritinib

ZYKADIA 150 mg, gélule
B/150 (CIP : 34009 300 156 9 8)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	L01XE28 (inhibiteurs de protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L. 162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Zykadia en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed, - sans impact démontré sur la survie globale par rapport à cette stratégie thérapeutique, - bien que cette chimiothérapie ne soit plus le standard de traitement aujourd'hui - et en l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie, la Commission considère que ZYKADIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif au stade avancé, au même titre que la spécialité XALKORI.
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYKADIA est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif. En l'absence de comparaison d'un niveau de preuve optimal, sa place vis-à-vis du crizotinib reste à définir.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM centralisée	06 mai 2015 (traitement de seconde ligne cancer bronchique non à petites cellules [CBNPC] ALK+) 23 juin 2017 (extension d'indication en première ligne du CBNPC ALK+, indication faisant l'objet du présent avis)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XE : Inhibiteurs de protéine kinase L01XE28 : céritinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste sécurité sociale et collectivités de ZYKADIA, inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ dans l'extension d'indication : en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène ALK.

ZYKADIA dispose déjà d'une indication dans le CBNPC ALK+ en cas d'échec au crizotinib (avis de la CT du 7 octobre 2015 : SMR important, ASMR IV).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Zykadia en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Zykadia en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes. »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée de Zykadia est de 750 mg une fois par jour, par voie orale, à la même heure chaque jour.

La dose maximale recommandée est de 750 mg par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit rattraper la dose oubliée sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Zykadia doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 300 mg par jour. »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon constitue en France le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1ère cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

D'après les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétiques moléculaire en 2013, environ 3,5% des patients atteints de CBNPC présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK (ALK+). Ces cancers sont quasiment tous des adénocarcinomes et très rarement d'autres types (carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules). Le réarrangement le plus fréquent chez ces patients est une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion EML4-ALK. Le plus souvent, les remaniements ALK aboutissent à une activation constitutive de la protéine et des voies de signalisation en aval contrôlant la prolifération et la survie cellulaire¹.

Ainsi, le CBNPC ALK+ concerne une population cible limitée car associée à un réarrangement chromosomique dont l'incidence est rare.

Par ailleurs, des études ont montré que, par rapport aux autres sous-types de CBNPC, les patients ALK+ ont un pronostic particulièrement sombre avec un risque :

- de progression ou de rechutes doublées,
- de métastase secondaire nettement supérieur (28,3% chez les ALK+ versus 10,0% chez les EGFR+) et, notamment, concernant les métastases extra-thoraciques (34% chez les ALK+ versus 8% chez les EGFR+)². A noter que le nombre de métastases par patient est également plus élevé chez les patients ALK+ (en moyenne 3,6 sites versus 2,5 sites).
- d'atteinte péricardique (20% versus 5-10%) et pleurale (73% versus <45%) 2 à 3 fois plus élevé³,

Le crizotinib, inhibiteur de tyrosine kinase, a été le premier médicament ciblant la mutation ALK + ayant une AMM dans le CBNPC.

Disposer de médicaments qui améliorent la survie globale et la qualité de vie est le principal objectif à atteindre à ce stade de la maladie. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En première ligne de traitement du CBNPC au stade avancé la chimiothérapie à base de sels de platine était le traitement utilisée ; elle ne cible pas spécifiquement le réarrangement ALK. Le crizotinib (XALKORI) dispose d'une AMM (23 novembre 2015) dont l'indication est la même que celle de ZYKADIA.

¹ INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Novembre 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/810-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-dactivite-2013>

² Yang P, Kulig K, Boland J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012;7:90-7.

³ Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

DCI <i>Laboratoire</i>	CPT* Identique oui/non	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
pemetrexed (ALIMTA) et ses génériques et ARMISARTE⁴ <i>Lilly</i>	Non	En association au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. En monothérapie dans le traitement en 2ème ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	30/03/ 2005	Important	ASMR V en 1ère ou en 2ème ligne dans la prise en charge du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
gemcitabine (GEMZAR) <i>Lilly</i>	Non	En association avec le cisplatine : traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	NA*			Oui
docetaxel (TAXOTERE) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/ 2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/ 2009	Important	NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	
Cisplatine (CISPLATYL) et ses génériques <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Cancers bronchiques	NA*			Oui
XALKORI (crizotinib) <i>Pfizer</i>	Oui	XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase	5 avril 2017	Important	Compte tenu de : - la démonstration d'un gain en survie sans progression	Oui

⁴ dont le principe actif est le pemetrexed enregistré selon une procédure hybride (article 10.2.b de la directive 2001/83/EC). Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis de la CT.

		(ALK)-positif et avancé.			- sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, - la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de traitement, en faveur de XALKORI), la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CBNPC ALK+ au stade avancé.	
--	--	--------------------------	--	--	---	--

* CPT : classe pharmacothérapeutique NA* : inscrit avant le décret de 1999 qui régit le SMR et l'ASMR CBNPC : cancer du poumon non à petites cellules

07.1 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs à base de cytotoxiques cités dans le tableau ci-dessus sont des comparateurs cliniquement pertinents à la date de réalisation des études de ZYKADIA. Aujourd'hui, XALKORI (crizotinib) est le comparateur cliniquement pertinent.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
UE		Evaluation en cours	Zykadia est indiqué en monothérapie en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALKpositif) chez les patients adultes.

ZYKADIA a eu une autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis en mai 2017 dans une indication de première et seconde ligne (celle de la seconde ligne date d'avril 2014) : « Zykadia is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. ».

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de l'étude pivot ASCEND-4 (CLDK378A2301)⁵ comparative versus la chimiothérapie analysée ci-après.

09.1 Efficacité

Etude ASCEND-4

Référence	Etude ASCEND-4 (CLDK378A2301)
Type d'étude	Etude de phase III randomisée, réalisée en ouvert ayant comparé l'efficacité et la tolérance du céritinib à une chimiothérapie standard de première ligne, incluant un sel de platine associé au pemetrexed suivi d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, chez des patients adultes présentant un CBNPC ALK+ localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV).
Schéma de l'étude	<pre> graph TD A[CBNPC ALK+ de stade IIIB/IV sans antécédent de traitement par inhibiteur ALK ou chimiothérapie (au cours des 12 derniers mois)] --> B[Randomisation 1:1 stratifiée selon le score OMS, la présence de métastases cérébrales et l'antécédent de traitement (néo)adjuvant] B --> C[Chimiothérapie à J1 (cure de 21 jours) Pemetrexed 500 mg/m² + Cisplatine 75 mg/m² ou Pemetrexed 500 mg/m² + Carboplatine AUC 5-6] B --> D[Céritinib 750 mg/jour] C --> E[En cas de stabilisation de la maladie (CR, PR et SD) CR, PR, SD] E --> F[Phase d'entretien par Pemetrexed 500 mg/m² à J1 (cure de 21 jours)] F --> G[Progression de la maladie confirmée par le BIRC] G --> H[Option : poursuite du traitement ou crossover avec céritinib 750 mg/jour] D --> I[Progression de la maladie confirmée par le BIRC] I --> J[Option: poursuite Céritinib 750 mg/jour] </pre>

⁵ Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389:917-29

Date et durée de l'étude	Début des inclusions (1^{er} patient inclus) : 9 juillet 2013. Fin des inclusions (dernier patient inclus) : 1^{er} avril 2015. Date d'extraction de base de l'analyse principale : 24 juin 2016 (étude encore en cours). Au moment de la date d'extraction des données, la durée médiane de suivi des patients était de 19,7 mois.
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : Comparer l'activité anti-tumorale du céritinib par rapport à une chimiothérapie standard de première ligne, incluant un sel de platine associé au pemetrexed suivi d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, mesurée par la survie sans progression (PFS) selon un comité indépendant de revue centralisée des données (BIRC). <u>Objectifs secondaires</u> : ▪ Comparer la survie globale (OS) ; ▪ Evaluer l'activité anti-tumorale, mesurée par le taux de réponse globale (ORR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), le délai d'obtention de la réponse (TTR) et la durée de la réponse (DOR) selon le BIRC et l'investigateur ; ▪ Evaluer la PFS selon l'investigateur ; ▪ Evaluer l'activité anti-tumorale intracrânienne, mesurée par le taux de réponse intracrânienne globale (OIRR), le taux de contrôle intracrânien de la maladie (IDCR) et la durée de la réponse intracrânienne (DOIR) selon un comité indépendant de revue centralisée des données composé de neuroradiologues (nBIRC) ; ▪ Evaluer la tolérance ; ▪ Evaluer l'impact sur la qualité de vie des patients ; ▪ Evaluer la pharmacocinétique du céritinib.
METHODE	
Critères d'inclusion/ non inclusion	<u>Principaux critères d'inclusion*</u> : Patients : ▪ âgés de 18 ans ou plus ; ▪ avec un CBNPC histologiquement ou cytologiquement confirmé avec réarrangement du gène ALK, ▪ nouvellement diagnostiqué au stade IIIB ou avec un stade IV ou avec une rechute localement avancé ou métastatique non précédemment traités par un traitement systémique (à l'exception d'un traitement (néo)adjuvant, si ce dernier a été arrêté plus de 12 mois avant la date de la rechute) ; ▪ présentant notamment les variables hématologiques suivantes à l'inclusion : - leucocytes $\geq 4,0 \times 10^9/L$, - neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, - plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, - hémoglobine ≥ 9 g/dL, - clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min (formule de Cockcroft-Gault) ou créatinine $< 1,5$ mg/dL, - bilirubine totale $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) sauf chez les patients avec un syndrome de Gilbert qui étaient inclus uniquement avec une bilirubine totale $< 3,0 \times$ LSN ou une bilirubine directe $< 1,5 \times$ LSN, - ASAT et ALAT $< 2,5 \times$ LSN sauf pour les patients avec métastase hépatique qui étaient inclus uniquement si ASAT et ALAT $< 5 \times$ LSN ; ▪ ayant une espérance de vie ≥ 12 semaines ; ▪ un score de performance de 0 à 2 selon l'échelle de l'OMS. <u>Principaux critères de non inclusion*</u> : Patients : ▪ avec des métastases du système nerveux central symptomatiques, qui étaient neurologiquement instables ou qui ont nécessité une augmentation des doses de corticoïdes afin de contrôler les symptômes au cours des 2 semaines précédant l'inclusion ; ▪ avec des antécédents de méningite carcinomateuse ; ▪ avec des antécédents de maladie interstitielle pulmonaire ou de pneumonie interstitielle ; ▪ avec un antécédent de radiothérapie ciblant les poumons dans les 4 semaines avant l'initiation du traitement ou ciblant d'autres localisations dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement, les radiothérapies palliatives pour des métastases osseuses

	étant autorisées ; ▪ avec une chirurgie intra-thoracique, intra-abdominale ou intra-pelvienne majeure dans les 4 semaines précédant l'initiation du traitement (ou dans les 2 semaines en cas de chirurgie de métastases cérébrales) ou avec des événements indésirables non résolus en lien avec ces procédures ; ▪ présentant actuellement ou ayant des antécédents de maladie tumorale (diagnostiquée et/ou ayant nécessité un traitement dans les 3 années précédentes). Les carcinomes cutanés non mélanomes et les carcinomes <i>in situ</i> réséqués constituent des exceptions à ce critère de non inclusion ; ▪ avec une maladie cardiaque non contrôlée ou avec un événement cardiaque récent (au cours des 6 derniers mois) tels que : - angor instable, - insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA III-IV, - infarctus du myocarde, - hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), - arythmies ventriculaires ou autres types d'arythmie non contrôlés par un traitement, - intervalle QT cF corrigé > 470 msec à l'ECG (formule de Fridericia) ; ▪ présentant des EI non résolus liés à la radiothérapie ou la chirurgie.
Cadre et lieu de l'étude	27 pays, 134 centres (dont 10 en France ayant inclus 34 patients, soit 9,0% de la population de l'étude)
Traitements étudiés	<u>Groupe céritinib</u> : Les patients recevaient à jeun, une fois par jour, la dose de 750 mg de céritinib administrée par voie orale. Le traitement était poursuivi jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à progression de la maladie confirmée par le BIRC. Dans ce dernier cas et sur proposition de l'investigateur, les patients pouvant encore obtenir un bénéfice de leur traitement pouvaient poursuivre le céritinib. <u>Groupe chimiothérapie</u> : Les patients recevaient un traitement d'induction au choix de l'investigateur composé de 4 cycles de 21 jours avec l'administration par voie IV à J1 de : - cisplatine à la dose de 75 mg/m² associé à du pemetrexed à la dose de 500 mg/m², - OU - carboplatine à la dose de 5-6 AUC associé à du pemetrexed à la dose de 500 mg/m². Pour les patients obtenant une réponse de type complète (CR), partielle (PR) ou maladie stable (SD), un traitement d'entretien par pemetrexed à la dose de 500 mg/m² par voie IV administré tous les 21 jours était poursuivi jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à progression de la maladie confirmée par le BIRC. Dans ce dernier cas et sur proposition de l'investigateur, les patients pouvant encore obtenir un bénéfice du traitement pouvaient poursuivre leur chimiothérapie ou changer de traitement et prendre le céritinib à la dose de 750 mg/jour (cross-over optionnel). Les patients ayant reçu du céritinib après progression sous chimiothérapie étaient inclus dans une phase d'extension. Des ajustements ou des interruptions de dose étaient autorisés dans le protocole pour les 2 groupes.
Randomisation	Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 selon les 3 facteurs de stratification suivants : - score de performance selon l'échelle de l'OMS (0 vs 1 ou 2) - présence de métastases cérébrales à la visite de sélection (oui ou non) - antécédent d'un traitement (néo)adjuvant (oui ou non)
Critère de jugement principal d'efficacité	Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), définie comme le délai entre la date de randomisation du patient et la date de progression de la maladie confirmée par le BIRC ou à défaut la date de décès du patient toutes causes confondues. <i>La réponse au traitement était évaluée selon les critères RECIST 1.1.</i>
Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité	Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie globale (OS), définie comme le délai entre la date de randomisation du patient et celle de son décès toutes causes confondues. <i>Comme l'évaluation est basée sur un test statistique hiérarchique, la significativité sur ce critère secondaire était analysée si le critère principal était significatif.</i>

	Les autres critères de jugement secondaires, sans hiérarchie, étaient : - la PFS, évaluée par l'investigateur, - l'ORR, évalué par le BIRC et l'investigateur, qui était défini comme la proportion de patients atteignant une CR ou une PR au cours du traitement, - le DCR, évalué par le BIRC et l'investigateur, qui était défini comme la proportion de patients atteignant une CR, une PR, une SD ou n'ayant ni une progression de la maladie (PD) ni une CR (non-CR/non-PD) au cours du traitement, - le TTR, évalué par le BIRC et l'investigateur, qui était défini comme la période de temps à partir de la date de randomisation du patient jusqu'à la date d'obtention d'une réponse de type CR ou PR au cours du traitement, - la DOR, évaluée par le BIRC et l'investigateur, qui était définie comme la période de temps à partir de la date d'obtention d'une réponse de type CR ou PR jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou à défaut la date du décès du patient toutes causes confondues au cours du traitement, - l'OIRR, évalué par le nBIRC, qui était défini comme la proportion de patients atteignant une CR ou une PR au niveau des métastases cérébrales au cours du traitement, - l'IDCR, évalué par le nBIRC, qui était défini comme la proportion de patients atteignant une CR, une PR, une SD ou non-CR/non-PD au niveau des métastases cérébrales au cours du traitement, - la DOIR, évaluée par le nBIRC, qui était définie comme la période de temps à partir de la date d'obtention d'une réponse de type CR ou PR au niveau des métastases cérébrales jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou à défaut la date de décès du patient toutes causes confondues au cours du traitement, - l'évolution par rapport à l'initiation du traitement des scores de symptômes et de qualité de vie, mesurée par les questionnaires LCSS⁶, QLQ-C30/QLQ-LC13⁷ et EQ-5D⁸, - la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI d'intérêt et des décès. Le taux de contrôle intracrânien de la maladie (ICBR), évalué par le nBIRC, qui était défini comme la proportion de patients atteignant une CR, une PR ou une SD pendant 12 semaines ou pendant 24 semaines au niveau des métastases cérébrales au cours du traitement a été calculé dans le cadre d'une analyse <i>post-hoc</i>. <i>La réponse tumorale était évaluée par CT scan/IRM selon les critères RECIST version 1.0. Pour les critères relatifs aux métastases cérébrales, la réponse intracrânienne au traitement était évaluée selon les critères modifiés RECIST 1.1.</i>
Taille de l'échantillon	<u>Calcul du nombre de patients nécessaires :</u> Sur la base d'une hypothèse de PFS médiane de 8 mois avec la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien et d'un gain médian de 5 mois avec le céritinib, il est nécessaire d'observer 205 événements de progression ou de décès pour obtenir une puissance de 90% selon un test log rank unilatéral. En considérant, un taux d'inclusion de 15 patients par mois et d'un taux de perdus de vue de 15%, il a été jugé nécessaire d'inclure 348 patients. Sur la base d'une hypothèse d'OS médiane de 17 mois avec la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien et d'un gain médian de 7 mois avec le céritinib, il est nécessaire d'observer 253 décès pour obtenir une puissance cumulée de 80% (méthode de dépense du risque alpha de Lan et DeMets, permettant des analyses intermédiaires flottantes non préfixées avec des bornes de type O'Brien-Fleming, garantissant au global un risque α unilatéral de 2,5%).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement : L'analyse du critère de jugement principal devait être réalisée après la survenue de 202 événements de progression confirmés par le BIRC, correspondant aux données

⁶ LCSS : Lung Cancer Symptom Scale est un questionnaire destiné spécifiquement à mesurer la qualité de vie et l'évolution des symptômes chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire.

⁷ EORTC QLQ-C30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 est un questionnaire destiné à mesurer la qualité de vie des patients atteints de cancer. L'EORTC QLQ-LC13 est un questionnaire complémentaire de l'EORTC QLQ-C30 adapté particulièrement aux patients atteints de cancer pulmonaire.

⁸ EuroQol 5 Dimensions est un questionnaire générique destiné spécifiquement à mesurer l'état de santé.

présentées dans ce dossier.

L'analyse finale de l'OS, critère secondaire hiérarchisé, devait être réalisée après la survenue de 215 décès, sauf si ce critère était significatif avant dans le cadre d'analyses intermédiaires prévues au protocole, notamment lors de l'analyse du critère principal.

Pour tous les critères de jugement mesurant une durée, si l'événement d'intérêt évalué n'était pas survenu avant la fin de l'étude, alors les données étaient censurées à la date du dernier examen ou du dernier contact connu.

Principales populations d'analyse :

Les analyses des critères de jugement d'efficacité étaient réalisées en intention de traiter sur la population *Full Analysis Set* (FAS), incluant tous les patients randomisés.

Les analyses des critères de jugement de tolérance étaient réalisées sur la *population de tolérance*, incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, les patients étant affectés au groupe correspondant au traitement réellement reçu.

Méthode d'analyse statistique :

Critère de jugement principal (PFS) et secondaire hiérarchisé (OS)

La PFS et l'OS ont été analysés de façon hiérarchique. Si la supériorité du céritinib par rapport à la chimiothérapie était démontrée sur le critère de jugement principal (PFS) alors la significativité était testée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (OS). A l'inverse si la supériorité du céritinib ne pouvait pas être démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité n'était pas testée pour le critère secondaire hiérarchisé.

Les valeurs médianes étaient calculées avec leur intervalle de confiance à 95% respectif en utilisant la méthode de Brookmeyer et Crowley. Les groupes de traitement étaient ensuite comparés en utilisant :

- un test log rank stratifié, permettant de vérifier la supériorité et de calculer la p-value unilatérale,
- un modèle de régression de Cox stratifié, permettant d'estimer le HR et son intervalle de confiance de Wald à 95%,
- un modèle Kaplan Meier afin de tracer les courbes de survie et d'estimer les probabilités de survie sans événement d'intérêt à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Les intervalles de confiance à 95% respectifs étaient calculés selon la formule de Greenwood.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole selon la localisation des patients, l'âge, le sexe, l'ethnie, la présence de métastase(s) cérébrale(s), l'antécédent de chimiothérapie (néo)adjuvante, le score de performance selon l'échelle OMS, le fardeau de la maladie évalué par le BIRC et le statut tabagique.

Autres critères de jugement secondaires

Les critères secondaires évalués par des taux (i.e. ORR, OIRR, DCR, IDCR) ont été calculés et leur intervalle de confiance à 95% respectif a été estimé selon la méthode de Clopper et Pearson.

Les critères secondaires évalués par des durées (i.e. PFS, TTR, DOR, DOIR) ont été analysés selon une méthodologie similaire à celle utilisée pour les critères principal et secondaire hiérarchisé.

Les critères relatifs aux scores de symptômes et de qualité de vie, mesurée par les questionnaires LCSS, QLQ-C30/LC13, et EQ-5D ont été décrits à chaque visite. Un modèle à mesures répétées a été utilisé pour comparer et évaluer la différence entre les 2 groupes pour chaque score évalué avec son intervalle de confiance à 95%, qui a été estimé selon la méthode de Clopper-Pearson. Par ailleurs, une analyse du délai médian de dégradation définitive de certains scores ou de scores composites de symptômes du LCSS et du QLQ-LC13 a été réalisée selon une méthode de Kaplan-Meier pour chacun des groupes de traitement. Un modèle de régression de Cox stratifié a été utilisé pour comparer les groupes en calculant le HR et son intervalle de confiance à 95%.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 16.0), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI

d'intérêts, ainsi que le nombre de décès. Le suivi de tolérance était réalisé jusqu'à 30 jours après la dernière prise.
Les données de tolérance des patients ayant reçu le céritinib dans le cadre du cross-over ne sont pas présentées dans ce rapport car elles ne correspondent pas à l'indication objet de ce dossier.

Résultats :

Au total, 376 patients présentant un CBNPC ALK+ à un stade avancé ont été inclus dans l'étude, dont 189 ont été randomisés dans le groupe céritinib et 187 dans le groupe chimiothérapie.

Les patients étaient majoritairement des femmes (57,4%), âgées en moyenne de 53,9 ans et majoritairement de type caucasien (53,7%). L'ancienneté moyenne du diagnostic initial du cancer était de 6,5 mois.

Le cancer était de type adénocarcinome dans 96,5% des cas. Par ailleurs, 96,3% des patients étaient à un stade métastatique (stade IV). Chez ceux-ci, les métastases étaient le plus souvent pulmonaires (89,1%), ganglionnaires thoraciques (79,0%), osseuses (41,8%), pleurales (38,3%) ou cérébrales (32,2%). Le score de performance OMS était de 0 ou 1 pour la quasi-totalité des patients. Par ailleurs, concernant les antécédents de traitement, 23,1%, 20,5 et 5,1% des patients avaient reçu respectivement une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (population FAS - Etude ASCEND-4)

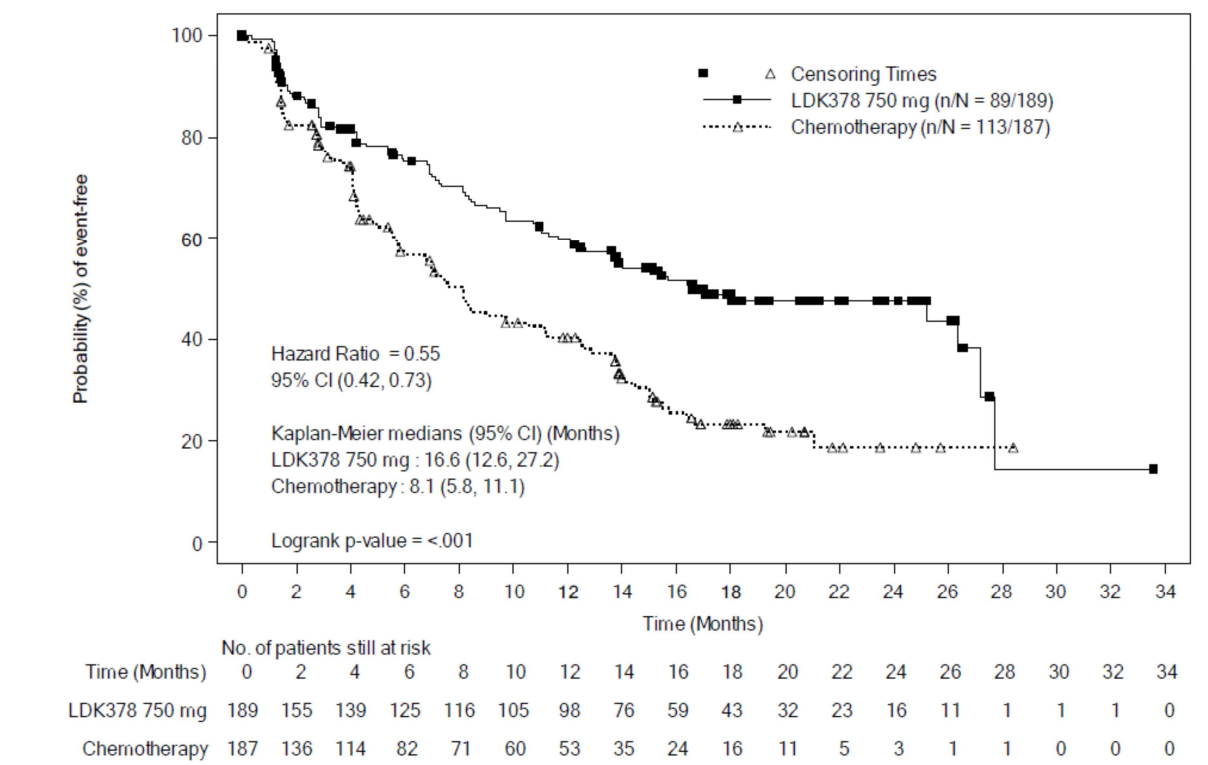
ASCEND-4	Céritinib N=189	Chimiothérapie N=187
Age, ans		
Moyenne (ET)	54,5 (12,8)	53,3 (12,5)
< 65 ans, n (%)	143 (75,7)	152 (81,3)
≥ 65 ans, n (%)	46 (24,3)	35 (18,7)
Sexe, n (% patients)		
Hommes	87 (46,0)	73 (39,0)
Femmes	102 (54,0)	114 (61,0)
Type, n (% patients)		
Asiatique	76 (40,2)	82 (43,9)
Noir	3 (1,6)	3 (1,6)
Caucasien	104 (55,0)	98 (52,4)
Autres	6 (3,2)	4 (2,2)
Score de performance OMS, n (%)		
0	69 (36,5)	70 (37,4)
1	107 (56,6)	105 (56,1)
2	13 (6,9)	11 (5,9)
manquant	0	1 (0,5)
Statut tabagique, n (%)		
Fumeur	15 (7,9)	15 (8,0)
Ancien fumeur	66 (34,9)	50 (26,7)
Non fumeur	108 (57,1)	122 (65,2)
Histologie/Cytologie, n (%)		
Adénocarcinome	180 (95,2)	183 (97,9)
Carcinome épidermoïde	2 (1,1)	2 (1,1)
Autres	7 (3,7)	2 (1,1)
Ancienneté du diagnostic initial, en mois		
Moyenne (ET)	5,4 (15,0)	7,6 (23,9)
Stade, n (%)		
IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)
IV	180 (95,2)	182 (97,3)
Principaux sites des métastases (>20%), n (%)		
Poumon	175 (92,6)	160 (85,6)
Ganglions lymphatiques thoraciques	151 (79,9)	146 (78,1)
Os	77 (40,7)	80 (42,8)
Plèvre	67 (35,4)	77 (41,2)
Cerveau	59 (31,2)	62 (33,2)
Antécédents de traitement, n (%)		
Chirurgie	44 (23,3)	43 (23,0)
Radiothérapie	37 (19,6)	40 (21,4)
Chimiothérapie	10 (5,3)	9 (4,8)

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée lorsque 202 événements de progression validés par le BIRC ou décès ont été rapportés, correspondant à 218 événements rapportés par les investigateurs. A l'analyse du 24 juin 2016, la durée médiane de suivi était de 19,7 mois.

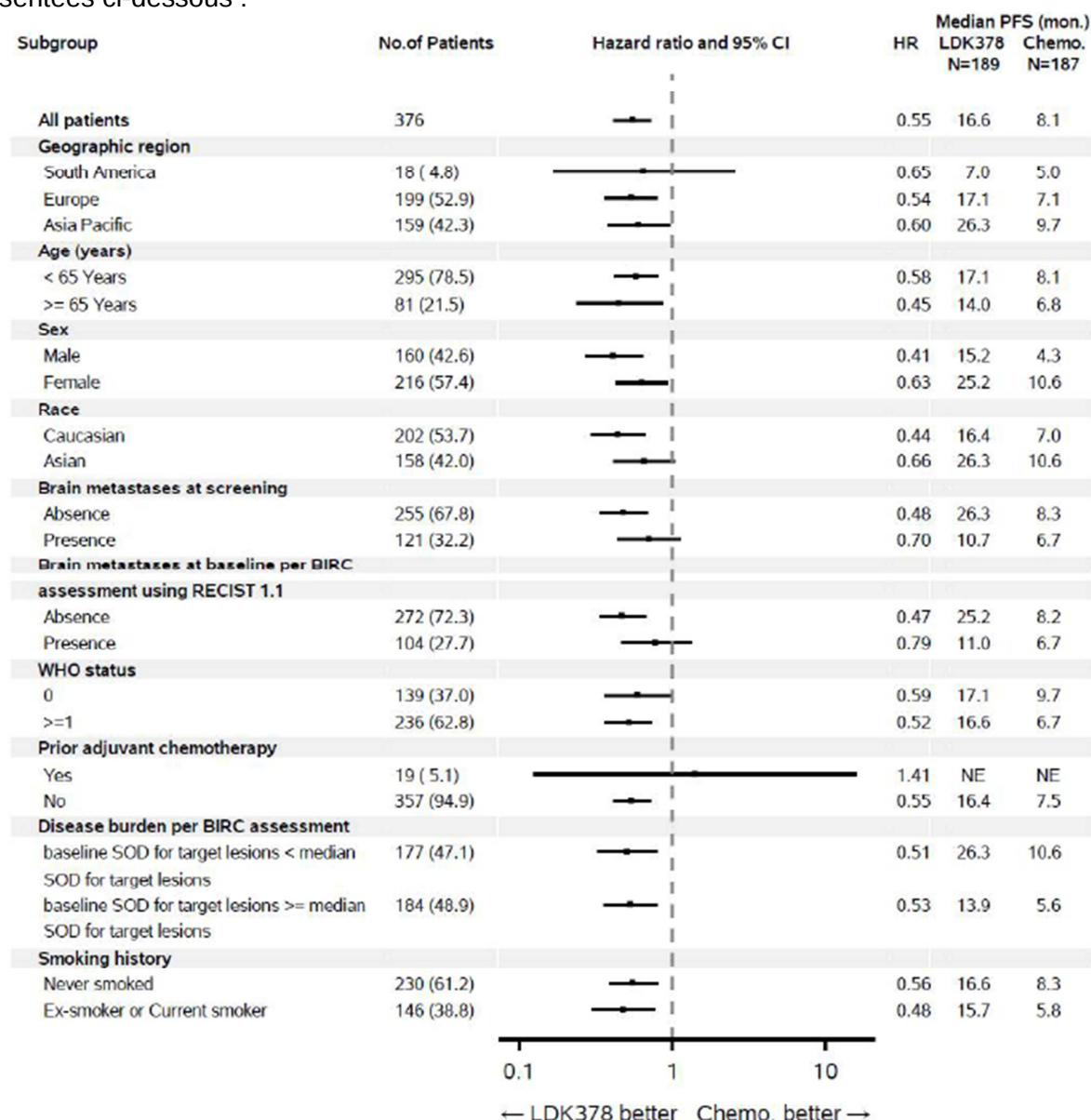
Critère de jugement principal

La médiane de survie sans progression a été de 16,6 mois dans le groupe céritinib et de 8,1 mois ans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 8,5 mois (HR=0,55 ; IC95% [0,42 ; 0,73]).

Figure 1 : Courbe de survie sans progression par la méthode de Kaplan-Meier, évaluée par le BIRC lors de l'analyse principale (population FAS - Etude ASCEND-4)



Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été menées sur la PFS et sont présentées ci-dessous :



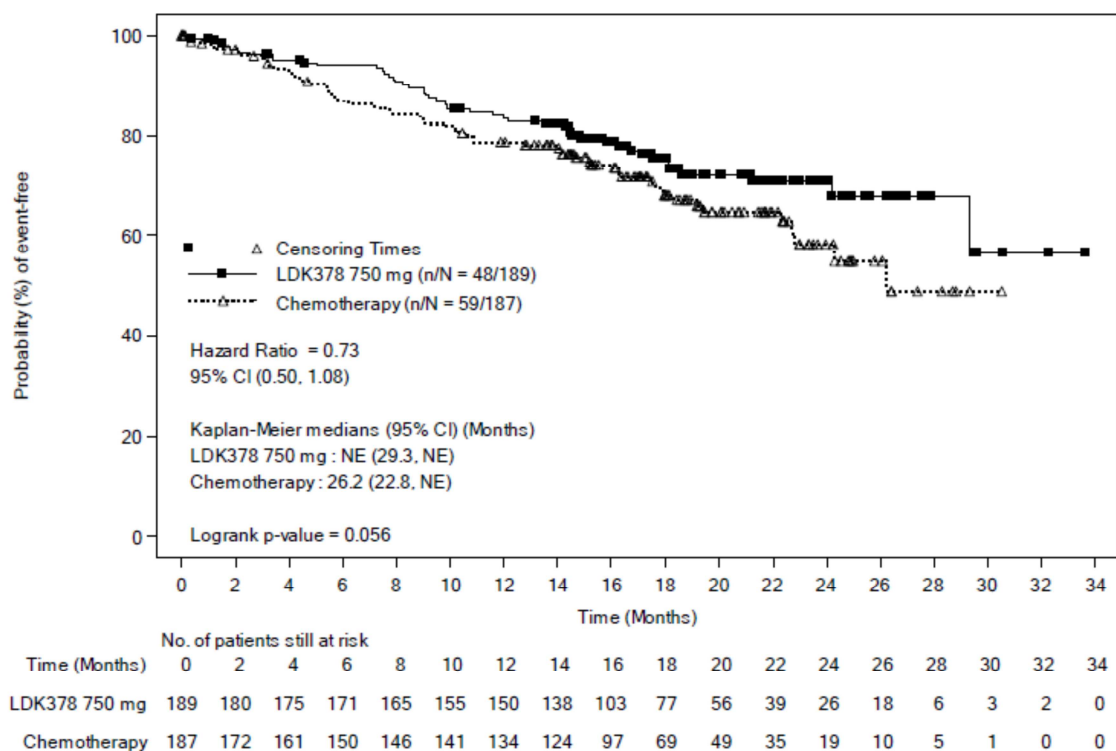
Critères de jugement secondaires

- Survie globale (critère secondaire hiérarchisé)

Lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 19,7 mois, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (107 décès avaient été rapportés sur les 253 attendues pour l'analyse finale, soit 48 (25,4%) dans le groupe céritinib et 59 (31,6%) dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,73 [0,50 ; 1,08], NS).

A cette date, 60% des patients du groupe chimiothérapie avaient déjà permuté « cross-over » vers un traitement par ALK-inhibiteur.

Figure 2 : Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier lors de l'analyse principale (population FAS - Etude ASCEND-4)



- Taux de réponse globale et Taux de contrôle de la maladie

Le taux de réponse globale (ORR) évalué selon le BIRC a été de 72,5% (1 seule réponse complète et le reste des réponses partielles) dans le groupe céritinib versus 26,7% (exclusivement des réponses partielles) dans le groupe chimiothérapie. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) a été 84,7% dans le groupe céritinib versus 73,8% dans le groupe chimiothérapie.

- Délai d'obtention de la réponse (TTR)

Parmi les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle, le TTR médian a été de 6,1 semaines dans le groupe céritinib versus 13,4 semaines le groupe chimiothérapie.

- Durée de la réponse (DOR)

Parmi les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle évaluée par le BIRC, la DOR médiane a été 23,9 mois dans le groupe céritinib versus 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie.

L'évaluation de la réponse sur les métastases cérébrales a concerné un nombre restreint des patients de l'étude (11,7%)⁹. Par conséquent, il ne permet pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

09.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

⁹ 44 des 376 inclus avaient des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion et au cours du suivi.

09.3 Autres données

On ne dispose pas d'étude comparative de céritinib versus crizotinib (XALKORI) du fait de leur développement concomitant dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CBNPC ALK+ au stade avancé.

Une comparaison indirecte ajustée en fonction des caractéristiques des patients selon l'approche MAIC (comparaison indirecte ajustée par matching) a été réalisée par le laboratoire (résultats non publiés) afin de comparer l'efficacité de céritinib et du crizotinib à partir de deux études qui ne sont pas reliées par un comparateur commun :

- l'étude PROFILE 1014 (crizotinib versus chimiothérapie sans traitement d'entretien) : données agrégées
- étude ASCEND 4 (céritinib versus chimiothérapie avec traitement d'entretien) : données individuelles

Ainsi, dans l'étude ASCEND 4, un traitement d'entretien a été instauré suite à l'induction alors que dans l'étude PROFILE 1014, le traitement était limité à une induction à base de sels de platine seule. On note également que :

- les durées de suivi des deux études étaient différentes (suivi plus long sous céritinib),
- les caractéristiques des patients ont été variables selon les études (proportion de patients ayant des métastases cérébrales (30,6% dans l'étude ASCEND 4 et 26,8% dans l'étude PROFILE 1014),
- une proportion de cross-over de 42,8% dans l'étude ASCEND 4 et de 70% dans l'étude PROFILE 1014,
- une différence sur le traitement d'induction 4 cycles pour ASCEND 4 et jusqu'à 6 pour PROFILE 1014.

La Commission souligne que l'approche par comparaison indirecte ne permet pas de façon certaine une évaluation non biaisée de la quantité d'effet (ici de céritinib par rapport à crizotinib), même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching). Différentes limites peuvent être identifiées, notamment la disparité des groupes contrôle (i.e. en termes de protocoles de chimiothérapies), la possibilité de non prise en compte de variables pronostiques et prédictives non disponibles dans les essais ou éventuellement non connues, et la présence d'un phénomène cross-over autorisé dans les deux essais ASCEND-4 et PROFILE 1014 (les patients du groupe contrôle ayant eu la possibilité d'être traités par le traitement expérimental). Compte tenu des réserves décrites ci-dessus, les résultats issus de cette démarche restent de nature essentiellement exploratoire et sont donc insuffisants pour affirmer avec un haut niveau de preuve la supériorité clinique de céritinib (ZYKADIA) par rapport à crizotinib (XALKORI). Il convient enfin de souligner l'absence de résultats significatifs sur le critère clinique «survie globale ».

09.4 Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 11,1% des patients du groupe céritinib et 16,6% des patients du groupe chimiothérapie.

L'incidence des EI de grades 3-4 a été de 78,3% dans le groupe céritinib et de 61,7% dans le groupe chimiothérapie.

Les EI graves ont été de 31,2% dans le groupe céritinib et de 30,3% dans le groupe chimiothérapie.

Globalement, les EI les plus fréquemment rapportés (>10% des patients) et pour lesquels il y a un différentiel d'au moins 10% supérieur dans le groupe céritinib par rapport au groupe chimiothérapie appartenaient aux Système Classe Organe (SOC) :

- des affections gastro-intestinales incluant la diarrhée (84,7% vs 10,9% des patients), la nausée (68,8% vs 55,4% des patients), les vomissements (66,1% vs 36,0% des patients), la douleur abdominale (24,9% vs 7,4% des patients) et la douleur abdominale haute (20,6% vs 5,7% des patients) ;
- des investigations incluant l'augmentation des ALAT (60,3% vs 21,7% des patients), des ASAT (52,9% vs 19,4% des patients), des γ -GT (37,0% vs 10,3% des patients), du taux des

phosphatases alcalines (29,1% vs 4,6% des patients) et de la créatinine (22,2% vs 9,7% des patients).

A l'inverse, les affections hématologiques et du système lymphatique étaient moins fréquemment rapportées avec un différentiel d'au moins 10% inférieur dans le groupe céritinib par rapport au groupe chimiothérapie, incluant l'anémie (14,8% vs 35,4% des patients), la neutropénie (4,8% vs 21,7% des patients), la diminution des leucocytes (3,7% vs 17,7% des patients) et la diminution des neutrophiles (2,6% vs 14,9% des patients).

Les EI d'intérêt particulier

Certains EI ont fait l'objet d'une surveillance particulière et leur analyse est détaillée ci-dessous.

➤ Hépatotoxicité

Au total, 130 patients (68,8%) ont présenté des événements hépatiques, dont 93 (49,2%) avec un grade 3/4. Ceux-ci étaient jugés reliés au traitement chez 126 patients (66,7%), dont 89 (47,1%) avec un EI de grade 3/4. Six patients (3,2%) ont présenté un EIG.

Parmi les événements d'hépatotoxicité, les plus fréquents étaient l'augmentation des ALAT (60,3% des patients, dont 30,7% avec un grade 3 et aucun avec un grade 4), des ASAT (52,9%, dont 15,9% avec un grade 3 et 1,1% avec un grade 4) ou des γ -GT (37,0%, dont 23,8% avec un grade 4 et 4,8% avec un grade 4).

Ces événements sont survenus très majoritairement au début du traitement (86,9% des cas au cours du 1^{er} trimestre de traitement) et ont conduit à une réduction de la dose ou à l'interruption temporaire du céritinib chez 55% des 130 patients, et l'arrêt définitif du traitement n'est intervenu que dans 2 cas (1,1%).

Les événements d'hépatotoxicité étaient très majoritairement des anomalies asymptomatiques de la fonction hépatique. L'adaptation de la posologie s'est accompagné d'une normalisation biologique du bilan hépatique et aucun cas de Hy's law ou de décès lié à une hépatotoxicité n'a été rapporté.

➤ Pancréatite

Au total, 22 patients (11,6%) ont présenté des événements de type pancréatite, dont 15 (7,9%) avec un grade 3/4. Ceux-ci étaient jugés reliés au traitement chez 15 patients (7,9%), dont 9 (4,8%) avec un grade 3/4. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Parmi les événements de pancréatite, les plus fréquents étaient l'augmentation de l'amylase (10,1% des patients, dont 4,8% avec un grade 3/4) et de la lipase (3,7% des patients, tous de grade 3/4). Aucune pancréatite clinique n'a été rapportée.

Ces événements ont conduit à une réduction de la dose ou à l'interruption temporaire du céritinib chez 6 patients (3,2%) et l'arrêt définitif du traitement n'est intervenu que chez 3 cas (1,6%).

Ces événements étaient majoritairement des anomalies asymptomatiques de la fonction pancréatique. Aucun décès lié à une pancréatite n'a été rapporté.

➤ Toxicité gastro-intestinale (diarrhée, nausée et vomissements)

Au total, 179 patients (94,7%) ont présenté au moins un EI gastro-intestinal, qui était jugé relié au traitement chez 175 patients (92,6%). La grande majorité de ces EI était peu sévère avec seulement 21 patients (11,1%) ayant rapporté un EI de grade 3/4 et 12 patients (6,3%) ayant rapporté un EIG (nausées, vomissements et diarrhées).

Ces événements sont survenus très majoritairement au début du traitement (96,1% des cas au cours du 1^{er} trimestre de traitement). La gestion de ces EI a nécessité une réduction de la dose ou une interruption temporaire du céritinib chez 52 patients (27,5%). Toutefois, un EI gastro-intestinal a conduit à l'arrêt du traitement chez seulement 3 patients (1,6%), tous ces événements ayant été de grade 2. Aucun décès pour toxicité gastro-intestinale n'a été rapporté.

➤ Pneumopathie interstitielle/pneumopathie

Au total, 3 patients ont présenté une pneumopathie (dont un cas de grade 2 qui a été jugé relié au traitement) et 1 patient une pneumopathie interstitielle.

Parmi ces événements, une pneumopathie de grade 3 a été rapportée. Cette dernière a été jugée non reliée au traitement, et considéré comme grave ayant évolué vers le décès du patient. Aucun événement de grade 4 n'a été rapporté.

Deux événements de pneumopathie ont conduit à un ajustement de la dose ou à un arrêt temporaire du traitement et deux événements (un de pneumopathie et un de pneumopathie interstitielle) ont conduit à un arrêt définitif du traitement.

➤ Allongement de l'intervalle QT

Au total, 21 patients (11,1%) ont présenté un allongement de l'intervalle QT au cours du suivi, sans qu'aucun n'ait conduit à une torsade de pointe, ni à une syncope ou à un arrêt cardiaque, voire au décès du patient. Un lien de causalité avec le céritinib a été suspecté pour 19 d'entre eux (10,1%).

Au total, 4 événements étaient de grade 3 (aucun de grade 4) et 1 seul a été considéré comme EIG. Il s'agissait d'un patient avec un allongement de l'intervalle QT et une fibrillation atriale, qui ont été résolus à l'interruption temporaire du traitement.

Au total, 4 patients (2,1%) ont nécessité un ajustement de dose ou une interruption temporaire du traitement et aucun n'a arrêté définitivement le traitement en raison de cet EI.

➤ Bradycardie

Au total, 29 patients (15,3%) ont présenté une bradycardie. Toutefois, parmi ceux-ci, l'événement était lié à un allongement de l'intervalle QT chez 21 patients (11,1%). Ces événements ont été décrits ci-dessus. Parmi les 8 patients restants, 4 ont eu un événement de bradycardie jugé relié au traitement et 1 seul un EIG, qui a été résolu à l'arrêt du traitement. Seuls 3 patients (1,6%) ont nécessité une interruption temporaire du traitement et aucun n'a arrêté définitivement le traitement.

➤ Hyperglycémie

Au total, 24 patients (12,7%) ont présenté une hyperglycémie, dont 15 (7,9%) avec un EI de grade 3/4. Ces événements ont été jugés reliés au traitement chez 10 patients (5,3%), dont 6 (3,2%) avec un EI de grade 3/4. La plupart de ces patients recevaient des corticoïdes de manière concomitante ou présentaient une infection, ce qui n'a pas permis de juger du lien de causalité entre le céritinib et la survenue de l'événement.

Au total, 5 événements ont été considérés comme graves et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Seuls 6 patients (3,2%) ont nécessité un ajustement de la dose ou une interruption temporaire du traitement.

09.5 Résumé & discussion

Une étude de phase III ouverte, randomisée, a comparé l'efficacité et la tolérance du céritinib à une chimiothérapie standard de première ligne, incluant un sel de platine associé au pemetrexed suivi d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK+ localement avancé ou métastatique.

Un total de 376 patients a été inclus, dont 189 ont été randomisés dans le groupe céritinib et 187 dans le groupe chimiothérapie.

Les patients étaient majoritairement des femmes (57,4%), âgées en moyenne de 53,9 ans et majoritairement de type caucasien (53,7%). L'ancienneté moyenne du diagnostic initial du cancer était de 6,5 mois. Par ailleurs, 96,3% des patients étaient à un stade métastatique (stade IV). Chez ces derniers, les métastases étaient le plus souvent pulmonaires (89,1%), ganglionnaires thoraciques (79,0%), osseuses (41,8%), pleurales (38,3%) ou cérébrales (32,2%). Le score de performance OMS était de 0 ou 1 pour la quasi-totalité des patients.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été 16,6 mois dans le groupe céritinib et de 8,1 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 8,5 mois. (HR=0,55 ; IC95% [0,42 ; 0,73], p<0,001).

Lors de l'analyse principale, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (107 décès avaient été rapportés sur les 253 attendues pour l'analyse finale, soit 48

(25,4%) dans le groupe céritinib et 59 (31,6%) dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,73 [0,50 ; 1,08], NS).

A cette date, 60% des patients du groupe chimiothérapie avaient déjà permuté (« cross-over ») vers un traitement par ALK-inhibiteur.

Le taux de réponse globale (ORR) évalué selon le BIRC a été de 72,5% (1 seule réponse complète et le reste des réponses partielles) dans le groupe céritinib versus 26,7% (exclusivement des réponses partielles) dans le groupe chimiothérapie. Le délai médian d'obtention de la réponse a été de 6,1 semaines dans le groupe céritinib versus 13,4 semaines le groupe chimiothérapie. La durée de la réponse médiane de réponse a été de 23,9 mois dans le groupe céritinib versus 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie.

L'évaluation de la réponse sur les métastases cérébrales a concerné un nombre restreint des patients de l'étude (11,7%). Par conséquent, il ne permet pas de tirer une conclusion fiable sur ce critère.

S'agissant d'une étude ouverte, l'analyse des données de qualité de vie ne permettent pas de retenir une conclusion robuste sur ce critère.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 11,1% des patients du groupe céritinib et 16,6% des patients du groupe chimiothérapie.

Globalement les principales toxicités observées sous céritinib ont été d'ordre digestif (diarrhée : 84,7% vs 10,9% et augmentation des ALAT : 60,3% vs 21,7%, des γ -GT : 37,0% vs 10,3%) et rénale (augmentation de la créatinine : 22,2% vs 9,7%). A l'inverse, dans le groupe chimiothérapie, les principales toxicités notées ont été d'ordre hématologique (anémie : 14,8% vs 35,4%, neutropénie : 4,8% vs 21,7%).

Au total, le céritinib a démontré un gain absolu en survie sans progression de 8,5 mois par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed. Cette chimiothérapie n'est plus le standard de traitement aujourd'hui chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+. L'impact sur la morbidité est donc difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et/ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ZYKADIA n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans cette situation.

09.6 Programme d'études

Les études en cours ou à venir sont résumées dans le tableau ci-après :

Nom de l'étude	Description
CLDK378A2205 ASCEND-7	A Phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges
CLDK378A2112 ASCEND-8	Phase I Study of Ceritinib 450 mg or 600 mg Taken With a Low-Fat Meal Versus 750 mg in Fasted State in ALK+ Metastatic NSCLC
CLDK378A2120C	A multi-center, open-label study to assess the safety and efficacy of combination ceritinib (LDK378) and nivolumab in adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)
CLDK378X2103	A Phase I, open-label, dose escalation study of LDK378 in pediatric patients with malignancies that have a genetic alteration in anaplastic lymphoma kinase (ALK)
CLDK378A2407 ASCEND-10	A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphoma kinase (ALK)
CLDK378A2X01B	An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib
CLDK378C2101	Phase 1b, multicenter, open label, 3 arm, dose de-escalation study of PDR001 in combination with platinum-doublet chemotherapy in 1st line, PD-L1 unselected, NSCLC patients
CLDK378A2103	A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam in Patients With ALK-positive Advanced Tumors

ALK - anaplastic lymphoma kinase; LDK378 - Céritinib; NSCLC - non-small cell lung cancer

La prise en charge thérapeutique du CBNPC diffère selon le stade du cancer. Le traitement de référence pour les stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules est la chirurgie. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%.

La prise en charge de ces cancers repose sur un traitement systémique. La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'altération génétique. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

Les réarrangements du gène ALK sont de découverte récente et exclusive des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CBNPC (en particulier les mutations de l'EGFR, mutations de KRAS, réarrangements ROS).

Des chimiothérapies cytotoxiques comme le cisplatine ou carboplatine en association à pemetrexed/vinorelbine/gemcitabine/docetaxel ou paclitaxel sont actuellement disponibles en première ligne de traitement du CBNPC. Cependant, ces thérapies n'ont pas d'action spécifique sur les réarrangements ALK.

Au vu d'une démonstration d'un gain en survie sans progression sans impact démontré sur la survie globale par rapport à un traitement d'induction par une chimiothérapie à base de sels de platine, le crizotinib est devenu le traitement recommandé en première ligne du CBNPC ALK+ et avancé.

Selon les données de la littérature, une étude a comparé l'alectinib au crizotinib en première ligne de traitement du CBNPC ALK+ et les résultats publiés suggèrent une supériorité d'alectinib sur le crizotinib en termes de PFS avec une moindre toxicité¹⁰. Par ailleurs, le CHMP¹¹ a rendu un avis positif (octobre 2017) pour l'octroi d'une AMM en première ligne pour l'alectinib dans cette situation.

ZYKADIA est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif. En l'absence de comparaison d'un niveau de preuve optimal, sa place vis-à-vis du crizotinib reste à définir.

¹⁰ Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-38.

¹¹http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004164/WC500236608.pdf

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement ALK à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie,
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

ZYKADIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZYKADIA est important dans l'extension d'indication : en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif au stade avancé.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus une chimiothérapie associant un sel de platine et du pemetrexed, suivi d'un entretien par pemetrexed,
- sans impact démontré sur la survie globale par rapport à cette stratégie thérapeutique,
- bien que cette chimiothérapie ne soit plus le standard de traitement aujourd'hui
- et en l'absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie,

la Commission considère que ZYKADIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif au stade avancé, au même titre que la spécialité XALKORI.

011.3 Population cible

La population cible de ZYKADIA est représentée par les patients atteints d'un CBNPC ALK+ localement avancé ou métastatique et non prétraités (première ligne). Faute de disponibilité de données de prévalence, cette estimation sera faite sur la base de l'incidence.

En France, le cancer du poumon représente 39 495 nouveaux cas par an selon les données de l'INCA 2014¹².

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 33 571 cas par an.

On estime à :

- 68%, la part des patients diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables, soit 22 828 patients
- 32%, la part des patients diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale. Parmi ces patients, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit 4 297 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 27 125 nouveaux patients présentent un CBNPC de stade IIIB/IV.

Le sous type des CBNPC non épidermoïdes est estimé à 65%, soit 17 631 patients.

Le taux de translocation ALK chez ces patients est de 3,5%¹³, soit environ 620 patients.

La population cible incidente de ZYKADIA en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde ALK positif avancé est estimée à 620 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé, et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹² ESMO 2014 - M. Reck et al - Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - Annals of Oncology 2014

¹³ INCA 2014 - Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : Faits marquants et synthèse d'activité 2013 (version électronique)

➤ **Critères RECIST 1.1**

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.

➤ **Critères RECIST 1.0**

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.