



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 13 MAI 2020

*crizotinib*  
**XALKORI 200 et 250 mg, gélule**

**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement pour le traitement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus des patients adultes atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) avancé avec un réarrangement ROS1. Dans cette indication, le service médical rendu est désormais faible (auparavant il était modéré).

Avis désormais défavorable au remboursement pour le traitement en 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) avancé avec un réarrangement ROS1.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au stade précoce un traitement chirurgical est préconisé alors qu'une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé ou métastatique. Celle-ci est orientée selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur ou encore le statut ECOG du patient.

Les réarrangements de ROS1, retrouvés dans 1 à 2 % des cas de CPNPC, sont exclusifs des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.) et de découverte récente.

Le crizotinib (XALKORI) est le premier traitement disposant d'une AMM dans les CPNPC ROS1 mutés. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé, en présence d'une mutation ROS1 reposait sur la chimiothérapie à base de sel de platine. Certaines recommandations proposent également l'utilisation hors AMM du ceritinib (ZYKADIA).

En 2<sup>ème</sup> ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib (XALKORI) si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne ou une chimiothérapie (à base de sels de platine ou de pemetrexed). Seules les recommandations américaines préconisent l'utilisation de l'immunothérapie (pembrolizumab ou atézolizumab) en association à la chimiothérapie, en cas de positivité du PDL-1 ( $\geq 1\%$ ), en l'absence de contre-indication et pour les patients en bon état général (ECOG 0-1).

### **Place du médicament :**

Considérant :

- l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,
- l'absence de données comparatives robustes de XALKORI (crizotinib) par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 malgré la demande initiale de la Commission, dans un contexte où les données comparatives issues de l'étude de cohorte observationnelle ESME sont de nature exploratoire, et donc l'impossibilité d'évaluer l'apport supplémentaire de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique,
- les incertitudes concernant la transposabilité des résultats à la pratique clinique chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne, compte tenu de leur faible proportion dans les études (environ 15% des effectifs),
- et son utilisation préférentielle en 2<sup>ème</sup> ligne et plus en pratique clinique conformément aux données fournies en conditions réelles d'utilisation,

la Commission considère que la place de XALKORI (crizotinib) se situe uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus chez les patients atteints d'un CPNPC avec réarrangement ROS1 précédemment traités. XALKORI (crizotinib) n'a plus de place en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients naïfs de chimiothérapie.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogène 1, Receptor Tyrosine Kinase) - positif et avancé.
SMR	Le SMR est : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement,</li> <li>- <u>Faible</u> en deuxième ligne et plus.</li> </ul>
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données cliniques limitées du crizotinib (XALKORI) avec un niveau de preuve faible (cohortes non comparatives issues d'études de phase I et II portant sur un critère intermédiaire),</li> <li>- de l'absence de données comparatives robustes, directes ou indirectes, par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 alors qu'une comparaison avait été demandée par la Commission,</li> <li>- de l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,</li> </ul> <p>La Commission considère que XALKORI (crizotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
ISP	XALKORI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,</li> <li>- l'absence de données comparatives robustes de XALKORI (crizotinib) par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 malgré la demande initiale de la Commission, dans un contexte où les données comparatives issues de l'étude de cohorte observationnelle ESME sont de nature exploratoire, et donc l'impossibilité d'évaluer l'apport supplémentaire de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique,</li> <li>- les incertitudes concernant la transposabilité des résultats à la pratique clinique chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne, compte tenu de leur faible proportion dans les études (environ 15% des effectifs),</li> <li>- et son utilisation préférentielle en 2<sup>ème</sup> ligne et plus en pratique clinique conformément aux données fournies en conditions réelles d'utilisation,</li> </ul> <p>la Commission considère que la place de XALKORI (crizotinib) se situe uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus chez les patients atteints d'un CPNPC avec réarrangement ROS1 précédemment traités. XALKORI (crizotinib) n'a plus de place en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients naïfs de chimiothérapie.</p>
Population cible	La population cible de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients atteints de CPNPC avancé avec réarrangement ROS1 en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement et plus est estimée à 277 patients par an.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité **XALKORI (crizotinib) 200 mg et 250 mg, gélule**, dans son extension d'indication obtenue en août 2016 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* ». A l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire sollicite une actualisation de la population cible.

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé spécifiquement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avec réarrangement ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) ou ROS1.

Dans son avis d'inscription du 5 juillet 2017<sup>1</sup>, la Commission a considéré que le SMR de XALKORI dans la prise en charge du CPNPC ROS1 était faible en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et modéré en 2<sup>ème</sup> ligne et plus. Compte tenu des données limitées avec un niveau de démonstration non optimal, de l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte et de l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1, la Commission a considéré que XALKORI n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

La Commission a conditionné cet avis favorable à la réalisation d'une étude comparative versus chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans et a souhaité réévaluer XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans (réévaluation faisant l'objet du présent avis).

Pour rappel, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique avait été accordée par l'ANSM en février 2016.

A noter que XALKORI (crizotinib) dispose également d'une autorisation de mise sur le marché en monothérapie chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif et avancé (en 1<sup>ère</sup> ligne ainsi qu'en 2<sup>ème</sup> ligne et plus). Dans ces indications, la Commission a considéré que le SMR de XALKORI était important, qu'il apportait une ASMR modérée (ASMR III) en 2<sup>ème</sup> ligne et plus<sup>2</sup> et mineure (IV) en 1<sup>ère</sup> ligne<sup>3</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« **XALKORI est 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. »**

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 5 juillet 2017 pour XALKORI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15718\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_ROS1\\_AvisPostAud\\_CT15718.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15718_XALKORI_PIC_EI_ROS1_AvisPostAud_CT15718.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 avril 2013 pour XALKORI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12648\\_XALKORI%20Ins\\_Avis2\\_CT12648.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12648_XALKORI%20Ins_Avis2_CT12648.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 5 avril 2017 pour XALKORI. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16041\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_CPNPC\\_ALK\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT16041.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16041_XALKORI_PIC_EI_CPNPC_ALK_1ere_ligne_Avis2_CT16041.pdf)

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement par XALKORI doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

### Test ALK et ROS1

Une recherche du statut ALK ou ROS1 par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI (voir rubrique 5.1 du RCP pour une information sur les tests utilisés dans les essais cliniques).

Le diagnostic de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par crizotinib. La recherche doit être réalisée par un laboratoire ayant fait la preuve de ses compétences dans l'utilisation de ces technologies spécifiques (voir rubrique 4.4 du RCP).

### Posologie

La posologie recommandée de XALKORI est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

En France, le cancer du poumon est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme. Son incidence est estimée autour de 45 000 nouveaux patients par an. Avec plus de 30 000 décès par an, le cancer du poumon est la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez l'homme et la 2<sup>ème</sup> cause chez la femme, après le cancer du sein<sup>4</sup>. Le taux de survie des patients à 5 ans est de 18 %<sup>5,6</sup>. Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme. Le principal facteur de risque est le tabac, responsable de 85 à 90 % des cancers<sup>6</sup>.

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente la forme histologique la plus fréquente (80 – 90 %) des cancers bronchiques. Au sein des CPNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15 – 25 %) et non épidermoïdes (75 – 85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules<sup>7</sup>.

La survie du CPNPC est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et à sa prise en charge.

Au stade précoce (25 à 30 % des cancers), un traitement chirurgical est préconisé alors qu'une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30 %) ou métastatique (stade IV ; 40 %). Celle-ci est orientée selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur ou encore le statut ECOG du patient<sup>6,8</sup>.

La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CPNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1<sup>9</sup>. En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CPNPC de stades IIIA

---

<sup>4</sup> INCa. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données. Avril 2018. Disponible sur : [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=1](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1)

<sup>5</sup> Unicancer. Les chiffres du cancer en France. Chiffres de décembre 2017. Disponible sur : <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france>

<sup>6</sup> NCCN. Guidelines version 7.2019. Non-small cell lung cancer.

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2020 pour TAFINLAR-MEKINIST. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17745\\_TAFINLAR\\_MEKINIST\\_PIC\\_REEV\\_CBNPC\\_AvisDef\\_CT17745\\_EPI657.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17745_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_REEV_CBNPC_AvisDef_CT17745_EPI657.pdf)

<sup>8</sup> ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Actualisation 18/09/2019

<sup>9</sup> INCa. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP. Mars 2015

non résécable à IV.<sup>10</sup> Les réarrangements de ROS1, retrouvés dans 1 à 2 % des cas de CPNPC, sont exclusifs des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.) et de découverte récente<sup>11,12</sup>. La valeur pronostique de la positivité du réarrangement ROS1 est mal établie à ce jour. Cependant, des données récentes suggèrent que le pronostic spontané sous chimiothérapie serait meilleur que dans les cancers bronchiques sans réarrangement<sup>13,14,15,16</sup>.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, les recommandations françaises et internationales<sup>6,8,10</sup> préconisent de privilégier l'utilisation d'une thérapie ciblée orale par crizotinib qui est le premier traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans les CPNPC ROS1 mutés. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé (localement avancé ou métastatique), en présence d'une mutation ROS1 reposait sur la chimiothérapie associant un sel de platine à une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CPNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, éventuellement avec ajout du bévacizumab AVASTIN dans le CPNPC non épidermoïde pour les patients en bon état général. A noter que certaines recommandations<sup>8,10</sup> proposent également l'utilisation hors AMM du ceritinib (ZYKADIA) sur la base d'une étude de phase II non comparative menée sur 32 patients ROS1 non traités par crizotinib.

En 2<sup>ème</sup> ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib (XALKORI) si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne ou une chimiothérapie (à base de sels de platine ou de pemetrexed)<sup>8,10</sup>. A noter que seules les recommandations américaines<sup>6</sup> préconisent l'utilisation de l'immunothérapie (pembrolizumab ou atézolizumab) en association à la chimiothérapie, en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, en cas de positivité du PDL-1 ( $\geq 1\%$ ), en l'absence de contre-indication et pour les patients en bon état général (ECOG 0-1).

**Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique ciblant la mutation ROS1 disposant d'une AMM (à l'exception de XALKORI), le besoin médical est considéré comme partiellement couvert par les chimiothérapies classiques quelle que soit la ligne de traitement. Il persiste un besoin à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés permettant d'améliorer la survie des patients et leur qualité de vie.**

---

<sup>10</sup> Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites-cellules. Actualisation 2019

<sup>11</sup> K. Rikova, A. Guo, Q. Zeng et al., Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer," Cell, vol. 131, no. 6, pp. 1190–1203, 2007

<sup>12</sup> Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

<sup>13</sup> Park S. et al. Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. Journal of thoracic oncology. 2018 ; 13, 1373-1382.

<sup>14</sup> Paz-Ares L. et al. for the KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018 ; 379 : 2040-2051.

<sup>15</sup> Reck M. et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. Journal of clinical oncology. 2019 ; 37 : 537-546.

<sup>16</sup> Socinski M. A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. The New England journal of medicine. 2018 ; 378 : 2288-2301.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de XALKORI (crizotinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petite cellule avancé avec un réarrangement ROS1.

### 05.1 Médicaments

A l'exception de XALKORI (crizotinib), il n'existe pas de traitement spécifique ciblant la mutation ROS1 disposant d'une AMM. Les médicaments utilisés dans cette indication sont les chimiothérapies classiques citées dans le tableau ci-dessous, éventuellement associées au bevacizumab (AVASTIN)<sup>8,6,10</sup>.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>Pemetrexed (ALIMTA et ARMISARTE<sup>17</sup>) et génériques</b>  <i>Lilly</i>	Non	En association au cisplatine, dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.  En monothérapie dans le traitement en 2 <sup>ème</sup> ligne des patients atteints de CPNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	30/03/2005	Important	<b>ASMR V en 1ère ou en 2ème ligne dans la prise en charge du cancer bronchique NPC, non épidermoïde.</b>	Oui
<b>Gemcitabine (GEMZAR) et génériques</b>  <i>Lilly</i>	Non	En association avec le cisplatine en traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients atteints de CPNPC 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*	NA*	NA*	Oui
<b>Docetaxel (TAXOTERE) et génériques</b>  <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du CPNPC non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	<b>TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'association vinorelbine - cisplatine.</b>	Oui
<b>Vinorelbine (NAVELBINE) et génériques</b>  <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/2009	Important	<b>NAVELBINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CPNPC.</b>	
<b>Cisplatine (CISPLATYL)</b>	Non	Cancers bronchiques	NA*	NA*	NA*	Oui

<sup>17</sup> 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.

<b>et génériques</b>						
Sanofi-Aventis						
<b>Bevacizumab (AVASTIN)</b> <i>Roche</i>	Non	AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de CPNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	<b>Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1<sup>ère</sup> ligne du CPNPC non épidermoïde.</b>	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; NA\* : inscrit avant le décret de 1999 régissant SMR et ASMR

Sur la base d'une étude de phase II non comparative menée sur 32 patients, certaines recommandations<sup>8,10</sup> proposent l'utilisation du ceritinib (ZYKADIA) chez les patients avec réarrangements de ROS1 non traités par crizotinib antérieurement. Bien qu'il ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, cette spécialité est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

D'autres thérapies ciblées pourraient également avoir une activité dans ce type de réarrangements (lorlatinib, brigatinib, reprotrectinib et entrectinib) mais en raison de l'absence de données dans cette indication (ou du très faible niveau de preuve de celles-ci) et de l'absence de recommandation en faveur de leur utilisation, elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XALKORI (crizotinib) sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que le ceritinib (ZYKADIA) utilisé hors-AMM et recommandé.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	L'indication ROS1 est recommandée dans le CDF
Allemagne	Oui	NA
Pays-Bas	Oui	NA
Belgique	Oui	Limitée aux patients avec un PS ≤ 1
Espagne	Oui	NA
Italie	Oui	NA

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### ► CPNPC ALK+

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	3 avril 2013 - Inscription
<b>Indication</b>	Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CPNPC anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé
<b>Principales données à l'appui de la demande</b>	<p>Etude 1007, de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus chimiothérapie classique par docétaxel ou pemetrexed chez 347 patients.</p> <p>Le crizotinib a été supérieur à la chimiothérapie sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la médiane de survie sans progression (critère principal) : 7,7 mois versus 3,0 mois soit une différence absolue de 4,7 mois en faveur du groupe crizotinib (HR = 0,49 IC95% : [0,37 - 0,64] ; p &lt;0,0001).</li> <li>- le pourcentage de réponse objective : 65,3% versus 19,5%.</li> <li>- En revanche, la survie globale n'a pas été différente entre crizotinib et chimiothérapie : 28% versus 27% ; HR a été de 1,02 IC95% : [0,68 - 1,54] ; p =0,539.</li> </ul>
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par XALKORI est important dans le traitement de deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif au stade avancé.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	XALKORI, inhibiteur de tyrosine kinase, est le premier médicament ciblant la mutation ALK+ (4,6% des patients) ayant une AMM dans le CPNPC. C'est un traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petite cellule ALK+.au stade avancé.
<b>ASMR</b> (libellé)	XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé en deuxième ligne et par rapport au docétaxel ou au pemetrexed.
<b>Etudes demandées</b>	-

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 avril 2017 – Extension d'indication
<b>Indication</b>	XALKORI est indiqué 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.
<b>Principales données à l'appui de la demande</b>	<p>Etude pivot (étude 1014) de phase III, ouverte, randomisée, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du crizotinib versus une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) + pemetrexed en première ligne de traitement, chez 343 patients ayant un CPNPC ALK+ et avancé.</p> <p>La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de de 10,9 mois dans le groupe crizotinib versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de crizotinib (HR=0,454 ; IC95% : [0,346-0,596] ; p &lt;0,0001).</p> <p>A la date de l'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : 44 patients (25,6%) du groupe crizotinib et 46 patients (26,9%) du groupe chimiothérapie étaient décédés (HR= 0,821 IC95% [0,536-1,255]. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.</p>
<b>SMR</b> (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par XALKORI est important dans l'extension d'indication « 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.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	XALKORI est un traitement de première ligne du CPNPC ALK+ avancé.
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration d'un gain en survie sans progression</li> <li>- sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine,</li> <li>- la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de</li> </ul>

	traitement, en faveur de XALKORI), la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.
<b>Etudes demandées</b>	-

## ► CPNPC ROS1+

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 juillet 2017 – Extension d'indication
<b>Indication</b>	XALKORI est indiqué 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.
<b>SMR</b> (libellé)	Le SMR est : <ul style="list-style-type: none"> <li>- faible en première ligne</li> <li>- modéré en seconde ligne et plus</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	XALKORI est un traitement de première ou seconde intention chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec réarrangement de ROS1.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- données limitées (2 cohortes issues l'une d'une phase I et l'autre d'une phase II) avec un niveau de démonstration non optimal et portant sur un critère intermédiaire,</li> <li>- l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte,</li> <li>- l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,</li> </ul> la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, XALKORI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
<b>Etudes demandées</b>	Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en première ligne ou une monothérapie par docétaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) sans distinction du statut ROS 1, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans. Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, dans son avis du 5 juillet 2017, la Commission a conditionné son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans et a indiqué qu'elle réévaluerait XALKORI dans un délai de 2 ans.

Lors de l'analyse de faisabilité d'une étude randomisée comparative versus chimiothérapie, le laboratoire PFIZER a indiqué que celle-ci ne semblait pas réalisable compte tenu des considérations éthiques soulevées par l'inclusion de patients dans un groupe chimiothérapie alors que les recommandations considèrent le crizotinib comme le standard de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne (perte de chance) et de la faible incidence de la maladie qui limiterait le recrutement à 1 ou 2 patients français par an. Le laboratoire a proposé de réaliser une analyse comparative rétrospective à partir de la plateforme ESME Poumon d'UNICANCER.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de la réévaluation de XALKORI reposent donc sur :

- Les résultats actualisés de l'étude pivot de phase I non comparative A8081001 évaluée par la Commission en juillet 2017, menée dans différentes cohortes de patients atteints de CPNPC (dont une cohorte ROS1-positif composée de 53 patients). Seuls les résultats de la

cohorte ROS1 seront décrits. Les résultats correspondent à ceux observés lors de l'analyse finale de la survie globale (30 juin 2018) ;

- Les résultats de deux études cliniques de phase II, en ouvert, non randomisées, évaluant l'efficacité et la tolérance du crizotinib chez des patients atteints de CPNPC ROS1-positif (une étude asiatique<sup>18</sup> et une étude européenne<sup>19</sup>). En raison de leur méthodologie similaire, ces études seront analysées conjointement ;
- Les résultats de l'étude de cohorte réalisée à partir de la base de données ESME Poumon d'UNICANCER comparant des stratégies de traitement avec et sans crizotinib. Les résultats principaux seront présentés à titre descriptif.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude rétrospective<sup>20</sup> qui avait pour objectif de comparer l'efficacité du crizotinib par rapport à une chimiothérapie chez des patients chinois atteints de CPNPC ROS1 muté dont 15 avaient reçu du crizotinib en 2<sup>ème</sup> ligne. Les résultats de cette étude ne seront pas détaillés en raison de son caractère exploratoire.

## 08.1 Efficacité clinique

### 8.1.1 Etude pivot A8081001

#### 8.1.1.1 Rappel de la méthode

	<b>Etude A8081001</b> <i>Shaw et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer. (NSCLC) : updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology. 2019 ; 30 (7) : 1121–1126.</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT00585195
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase I non comparative, multicentrique
<b>Date et durée de l'étude</b>	Période d'inclusion : Octobre 2010 – Septembre 2015 Date de l'analyse intermédiaire (évaluée par la CT en juillet 2017) : 1 septembre 2015 Date de l'analyse finale pour la survie globale : 30 juin 2018
<b>Objectif de l'étude</b>	Déterminer l'activité antitumorale, le profil pharmacocinétique et la tolérance du crizotinib, chez des patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif au stade avancé.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	Les patients inclus dans la cohorte de CPNPC ROS1 positifs devaient répondre à tous les critères d'inclusion suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femme ou homme d'âge supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>▪ Diagnostic prouvé histologiquement ou cytologiquement de carcinome non épidermoïde</li> <li>▪ Présence d'une translocation ROS1, mais non limitée aux translocations CD74-ROS et SLC34A2-ROS</li> <li>▪ Tumeurs mesurables selon les critères RECIST version 1.1</li> <li>▪ Patients capables de recevoir au moins deux cycles de traitement, selon l'opinion de l'investigateur</li> <li>▪ Indice de performance ECOG PS entre 0-1. Un patient avec un indice de performance ECOG PS de 2 était autorisé à être inclus selon accord de l'investigateur</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chirurgie majeure, radiothérapie ou thérapie systémique contre le cancer dans les 2 semaines avant le début de l'étude</li> <li>▪ Chimiothérapie précédente à haute dose nécessitant le sauvetage des cellules souches hématopoïétiques</li> <li>▪ Patient ayant reçu une thérapie préalable ciblant c-MET ou HGF</li> <li>▪ Métastases cérébrales, compression de la moelle épinière, méningite carcinomateuse, ou maladie leptoméningée</li> <li>▪ Infarctus du myocarde, angor sévère ou instable, pontage coronarien ou de l'artère périphérique, insuffisance cardiaque congestive</li> <li>▪ Accident vasculaire cérébral y compris accident ischémique transitoire ou embolie pulmonaire</li> </ul>

<sup>18</sup> Wu et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. 36 (14) : 1405-1411

<sup>19</sup> Michels et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS) : A European Phase II Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. *In press*

<sup>20</sup> Zhang et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget*. 2016 ; 7 (46) : 75145-75154

	<p>survenue dans les 6 mois avant le début de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arythmie cardiaque en cours de grade <math>\geq 2</math> (NCI CTCAE), fibrillation auriculaire non contrôlée de tout grade, ou intervalle QT corrigé (QTc) intervalle &gt; 470 msec</li> <li>▪ Hypertension non contrôlée par un traitement (&gt; 150/100 mm Hg malgré un traitement médical optimal)</li> <li>▪ Utilisation dans les 7 jours avant la première dose de crizotinib, de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) ou dans les 12 jours d'inducteurs puissants du CYP3A4</li> <li>▪ Utilisation concomitante des substrats du CYP3A4 avec marge thérapeutique étroite</li> <li>▪ Patients atteints de fibrose interstitielle connue ou une maladie pulmonaire interstitielle ou d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	8 centres d'étude (1 centre en Australie, 1 centre en Corée du Sud et 6 centres aux États-Unis).
<b>Produit étudié</b>	Crizotinib 250 mg 2 fois par jour per os en continu en cycles de 28 jours
<b>Critères d'efficacité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (RECIST 1.0 pour la cohorte de CPNPC ROS1 positifs et 1.1 pour les patients de la cohorte ALK négatif).</li> <li>▪ Durée de réponse au traitement (DR)</li> <li>▪ Temps jusqu'à réponse (TTR)</li> <li>▪ Taux de contrôle de la maladie (DCR)</li> <li>▪ Survie sans progression (PFS)</li> <li>▪ Temps jusqu'à progression tumorale (TTP)</li> <li>▪ Survie globale et probabilités de survie à 6 et 12 mois.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Pour évaluer l'activité anti-tumorale du crizotinib chez les patients atteints de CPNPC ROS1 positif, l'inclusion d'environ 30 patients était initialement prévue.</p> <p>Sous l'hypothèse d'un taux réel de réponses objectives de 30% et en l'absence d'analyses intermédiaires (one-stage design), 27 patients évaluable étaient nécessaires pour disposer d'une puissance d'au moins 85 % pour tester au seuil unilatéral alpha de 5%, l'hypothèse nulle que le taux de réponses objectives de crizotinib était inférieur ou égal à 10 % contre l'hypothèse alternative que ce taux de réponse était de plus de 10 %. L'observation de 6 réponses objectives chez 27 patients évaluable devait permettre le rejet de l'hypothèse nulle.</p> <p>L'inclusion de 30 patients permettait de tenir compte d'une perte de patients de l'ordre 10 %, patients non-évaluables pour la réponse.</p> <p>À la suite d'un amendement au protocole (n° 20), la taille de la cohorte de ROS1 positif a été portée à un total de <b>50 patients</b> afin de fournir une estimation plus robuste de l'activité anti-tumorale de crizotinib dans cette population de patients.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Population analysée pour évaluer la tolérance (Safety analysis population (SA)) : définie comme tous les patients qui avaient reçu au moins une dose de crizotinib.</p> <p>Population analysée pour l'évaluation de la réponse (Response-Evaluable population (RE)) : définie comme tous les patients de la population SA qui avaient une évaluation initiale correcte de la maladie.</p> <p>Des analyses en analyse de sous-groupes étaient prévues au protocole concernant le nombre de traitements anti-tumoraux précédents pour maladie avancée ou métastatique (0, <math>\geq 1</math>), le type de traitement antérieur pour la maladie avancée métastatique, l'indice de performance ECOG (0, 1), l'âge (&lt; 65 ans, <math>\geq 65</math> ans), le sexe et l'ethnie (asiatique, non - asiatique).</p> <p><b>Analyse des critères d'efficacité :</b></p> <p>Les analyses du taux de réponse objective, de la durée de réponse au traitement, du temps jusqu'à réponse et du taux de contrôle de la maladie ont été réalisées sur la population RE. La population SA a été utilisée pour les analyses de survie sans progression, du temps jusqu'à progression de la tumeur, de la survie globale et de la probabilité de survie à 6 et 12 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Taux de réponse objective</u> : Proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète confirmée selon les critères RECIST (RECIST 1.0 pour la cohorte de CPNPC ROS1 positifs et 1.1 pour les patients de la cohorte CPNPC ALK négatifs), dans la population RE. Les réponses étaient considérées comme confirmées lorsqu'elles persistaient à l'imagerie au moins 4 semaines après l'évaluation initiale de la réponse.</li> <li>- <u>Durée de réponse au traitement</u> : Temps (en mois) entre la première preuve documentée de réponse tumorale objective (complète ou partielle), confirmée par la suite et la première documentation de progression tumorale objective ou de décès (toutes causes), selon l'évènement survenant en premier. La DR était évaluée dans la population RE.</li> <li>- <u>Temps jusqu'à réponse</u> : Temps (en semaines) entre la première dose et la première documentation de réponse objective tumorale (complète ou partielle) confirmée par la suite.</li> </ul>

- **Taux de contrôle de la maladie à la semaine 8 et 16** : Proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète confirmée selon les critères RECIST ou une maladie stable aux semaines 8 et 16, dans la population RE.
- **Survie sans progression** : Temps (en mois) entre la première dose et la première documentation de progression de la maladie ou le décès dans l'étude quelle qu'en soit la cause et selon l'événement survenant en premier, dans la population SA. La probabilité de survie sans progression à 6 mois a été définie comme la probabilité d'être sans progression à 6 mois après la première dose, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.
- **Temps jusqu'à progression tumorale** : Temps (en mois) entre la première dose et la date de la première détection de progression tumorale objective.
- **Survie globale et probabilités de survie à 6 et 12 mois** : Définie comme le temps (en mois) entre la date de première prise de crizotinib et la date de décès toutes causes. Pour les patients qui étaient encore en vie au moment de l'analyse, pour ceux qui ont été perdus de vue et pour les patients qui ont finalisé leur suivi, sans suivi supplémentaire prévu selon le protocole, la survie globale a été censurée à la dernière date où le patient était connu comme étant en vie, pour la population SA. Les probabilités de survie à 6 mois et 12 mois, ont été définies comme des probabilités de survie à 6 mois et un an, respectivement après la date de la première dose et étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

### 8.1.1.2 Rappel des résultats précédemment évalués par la Commission

Au total, 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif au stade avancé ont été inclus dans l'étude dont 46 précédemment traités et 7 n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Les données démographiques étaient les suivantes : 57% des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 55 ans ; 98 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients étaient de type européen et 40% étaient de type asiatique ; 25% des patients étaient d'anciens fumeurs et 75 % n'avaient jamais fumé. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : 91% des patients présentaient un cancer à un stade métastatique, 96% un adénocarcinome et 13% n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour un cancer métastatique. Pour la plupart des patients, le statut ROS1-positif a été identifié par FISH.

Avec une durée médiane du traitement de 101 semaines, il a été observé, à la date de l'analyse intermédiaire (1<sup>er</sup> septembre 2015), 5 réponses complètes et 32 réponses partielles pour un taux de réponse globale de 70 % (IC<sub>95%</sub> [56 % ; 82 %]). La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'analyse (IC<sub>95%</sub> [15,2 mois ; NA]). La médiane de survie sans progression a été de 19,3 mois (IC<sub>95%</sub> [14,8 mois ; NA]). La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse.

### 8.1.1.3 Résultats actualisés

Les résultats actualisés de cette étude proviennent de l'analyse finale réalisée en date du 30 juin 2018. A cette date, le suivi médian était de 62,6 mois (IC<sub>95%</sub> [58,2 ; 66,6]).

Parmi les 53 patients de la cohorte, 12 patients (23 %) étaient toujours sous traitement, et 41 patients (77%) avaient arrêté leur traitement.

A cette date, 6 patients avaient obtenu une réponse complète et 32 patients une réponse partielle confirmant le taux de réponse objective à 72 % (IC<sub>95%</sub> [58 ; 83]). La durée médiane de réponse était de 24,7 mois (IC 95% : 15,2 ; 45,3). Au total, 36 patients (68 %) étaient décédés ou avaient progressé (médiane de de SSP de 19,3 mois ; IC<sub>95%</sub> [15,2 ; 39,1]) dont 26 patients (49 %) décédés (médiane de survie globale de 51,4 mois ; IC<sub>95%</sub> [29,4 ; NA]).

Les données actualisées d'efficacité des patients atteints d'un CPNPC ROS-1 positif avancé de l'étude 1001 sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Principaux résultats d'efficacité (étude A8081001 ; population RE ; 30 juin 2018)**

Critères d'efficacité	Etude A8081001 (n = 53)
Réponse globale (RC + RP), n	38
Taux de réponse globale, (%) [IC 95%]	72 [58 ; 83]
Délai médian de réponse, semaines [IC 95%]	7,9 [4,3 ; 103,6]
Durée de réponse médiane ; mois [IC 95%]	24,7 [15,2 ; 45,3]
Médiane de survie sans progression ; mois [IC 95%]	19,3 [15,2 ; 39,1]
Médiane de survie globale ; mois [IC 95%]	51,4 [29,4 ; NA]

### 8.1.2 Etudes de phase II non comparatives

	<b>Etude OO-0021</b> <i>Wu et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36 (14) : 1405-1411</i>	<b>Etude EUCROSS</b> <i>Michels et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS) : A European Phase II Clinical Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2019. In press</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT01945021	NCT02183870
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase II, en ouvert, non randomisée, multicentrique, internationale	Etude de phase II, en ouvert, non randomisée, multicentrique, internationale, coordonnée par le Lung Cancer Group Cologne et le Spanish Lung Cancer Group
<b>Date et durée de l'étude</b>	<u>Période d'inclusion</u> : septembre 2013 – janvier 2015 <u>Date de l'analyse intermédiaire</u> : 30 juillet 2016	<u>Période d'inclusion</u> : Juin 2014 – décembre 2015 <u>Date de l'analyse intermédiaire</u> : 3 avril 2017
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance du crizotinib chez les patients adultes asiatiques atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1	Evaluer l'efficacité et la tolérance du crizotinib chez les patients adultes européens atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1
<b>Méthodes</b>		
<b>Principaux critères de sélection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ CPNPC localement avancé ou métastatique histologiquement ou cytologiquement confirmé</li> <li>▪ Présence d'un réarrangement ROS1 sans réarrangement ALK confirmé par RT-PCR</li> <li>▪ ECOG 0 ou 1</li> <li>▪ Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> <li>▪ Pas de traitement antérieur par inhibiteurs de ALK ou ROS</li> <li>▪ Maximum trois lignes de traitement antérieur, sans irradiation</li> <li>▪ Sans métastases cérébrales symptomatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 18 ans</li> <li>▪ CPNPC localement avancé ou métastatique histologiquement confirmé</li> <li>▪ Présence d'un réarrangement ROS1 sur un prélèvement local avec confirmation centralisée par FISH</li> <li>▪ ECOG 0 à 2</li> <li>▪ Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> <li>▪ Pas de traitement antérieur par inhibiteurs de ALK ou ROS</li> <li>▪ Fonctions hématologiques et organiques adéquates</li> <li>▪ Sans métastases cérébrales symptomatiques ou utilisation de doses croissante de corticoïdes</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	37 centres en Asie de l'est (Chine, Japon, Corée du Sud et Taïwan)	20 centres en Europe (Allemagne, Suisse et Espagne)
<b>Produit étudié</b>	Crizotinib 250 mg 2 fois par jour PO en continu en cycles de 28 jours  Traitement administré jusqu'à progression, décès, retrait du consentement ou toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être donné après progression si le patient continuait à tirer un bénéfice.  Evaluation de la tumeur par scanner et/ou IRM à l'inclusion, toutes les 8 semaines pendant les 8 premiers mois puis toutes les 12 semaines ensuite.	Crizotinib 250 mg 2 fois par jour PO en continu en cycles de 28 jours  Traitement administré jusqu'à progression, décès, retrait du consentement ou toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être donné après progression si le patient continuait à tirer un bénéfice.  Evaluation de la tumeur par scanner et/ou IRM à l'inclusion, toutes les 6 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 8 semaines les 6 mois suivants et toutes les 12 semaines ensuite. Après arrêt du traitement les patients étaient suivis tous les 3 mois pour la survie globale.
<b>Critères de jugement</b>	<u>Critère de jugement principal</u> : ▪ <b>Taux de réponse objective (TRO) évalué</b>	<u>Critère de jugement principal</u> : ▪ <b>Taux de réponse objective (TRO) évalué</b>

	<p><b>par un comité de revue indépendant (CRI)</b> définie comme le pourcentage de patients en réponse complète (CR) ou en réponse partielle (RP) selon les critères RECIST 1.1.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Taux de contrôle de la maladie (DCR)</b> évalué par un l'investigateur, définie comme les pourcentages de patients en réponse complète (CR), réponse partielle (PR) ou maladie stable (SD)</li> <li>▪ <b>Survie sans progression (SSP)</b> définie comme la durée entre l'initiation du traitement et la date de progression radiologique de la maladie ou de décès.</li> <li>▪ <b>Durée de la réponse (DoR)</b></li> <li>▪ <b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre l'initiation du traitement et le décès</li> <li>▪ <b>Délai jusqu'à réponse (TTR)</b></li> </ul>	<p><b>par l'investigateur</b> définie comme le pourcentage de patients en réponse complète (CR) ou en réponse partielle (RP) selon les critères RECIST 1.1.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Taux de contrôle de la maladie (DCR)</b> évalué par un l'investigateur, définie comme les pourcentages de patients en réponse complète (CR), réponse partielle (PR) ou maladie stable (SD)</li> <li>▪ <b>Survie sans progression (SSP)</b> définie comme la durée entre l'initiation du traitement et la date de progression radiologique de la maladie ou de décès.</li> <li>▪ <b>Durée de la réponse (DoR)</b></li> <li>▪ <b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre l'initiation du traitement et le décès</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	En considérant un ORR à 50 %, au total de 100 patients devaient participer à l'étude afin de démontrer l'efficacité du traitement (limite basse de l'intervalle de confiance à 95 % de l'ORR soit 40 % soit supérieure au seuil de 30 % considéré comme cliniquement pertinent) avec une puissance de 98,2 %, au seuil d'erreur alpha de 5 %. Au total, 110 patients devaient être inclus pour remplir cet objectif.	Pour le calcul de l'échantillon basé sur le taux de réponse selon un design de Fleming à une étape, les hypothèses suivantes ont été pré-spécifiées : alpha 0,05 ; puissance de 92%, plus faible proportion de rejet 20%, plus forte proportion d'acceptation 45%, résultant en un nombre de 30 patients. Le nombre minimal de réponses objectives pour considérer le traitement efficace était de 11 parmi les 30 premiers patients avec une réponse évaluable.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La population pour l'analyse de la tolérance était définie comme l'ensemble des patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>La population pour l'évaluation de la réponse (ER) était définie comme l'ensemble des patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement et qui avaient une maladie évaluable à l'inclusion</p> <p>Le taux de réponse et le taux de contrôle de la maladie étaient évalués dans la population RE, et les IC 95% étaient calculés avec un test de Fisher. Les critères de durée (SSP, SG, DoR) ont été calculés à partir de la méthode de Kaplan-Méier. La durée de réponse et le temps jusqu'à réponse étaient présentés uniquement dans le sous-groupe des patients répondeurs.</p> <p>La qualité de vie était évaluée chez les patients ayant complété un questionnaire à l'inclusion et au moins un autre ensuite. Une variation dans les scores EORTC QLQ-C30 et QLQLC13 de 10 points par rapport à l'inclusion était considérée comme cliniquement pertinente et statistiquement significative si l'IC 95% n'incluait pas 0.</p>	<p>La population ITT utilisée pour l'analyse de la tolérance était définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>La population d'efficacité était définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et qui avaient une maladie évaluable à l'inclusion.</p> <p>Les critères d'efficacité ont également été calculés sur la base des résultats revus par le CRI (analyses de sensibilité)</p> <p>Les intervalles de confiance (IC 95%) ont été calculés pour tous les critères (si applicable). Les critères de durée (SSP, SG, DoR) ont été calculés à partir de la méthode de Kaplan-Méier. La significativité statistique des différences dans les critères de durée entre différents sous-groupes a été calculée en utilisant la méthode du Log Rank et le test de Fisher pour les différences de proportions.</p>
<b>Résultats</b>		
<b>Effectifs et suivi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Populations de safety et ER</u> : 127 patients</li> <li>▪ <u>Patients encore suivis à la date d'analyse</u> : 45/127 (35,4 %)</li> <li>▪ <u>Suivi médian à la date d'analyse</u> : 21,4 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Population ITT et safety</u> : 34 patients</li> <li>▪ <u>Population efficacité</u> : 30 patients</li> <li>▪ <u>Patients encore suivis à la date d'analyse</u> : 15/34 (44 %)</li> <li>▪ <u>Suivi médian à la date d'analyse</u> : 20,6 mois</li> </ul>
<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>	<p><u>Caractéristiques démographiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age médian : 51,5 ans</li> <li>▪ Hommes (42,5 %) ; Femmes (57,5 %)</li> <li>▪ Caucasien (0 %) ; Asiatique (100 %)</li> <li>▪ ECOG 0 (26,8 %) ; 1 (73,2 %)</li> <li>▪ (Ex)-Fumeur (28,3 %)</li> </ul> <p><u>Caractéristiques cliniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénocarcinome (97,6 %)</li> </ul>	<p><u>Caractéristiques démographiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age médian : 56 ans</li> <li>▪ Hommes (44 %) ; Femmes (56 %)</li> <li>▪ Caucasien (91 %) ; Asiatique (6 %)</li> <li>▪ ECOG 0 (35 %) ; 1 (69 %) ; 2 (6 %)</li> <li>▪ (Ex)-Fumeur (32 %)</li> </ul> <p><u>Caractéristiques cliniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénocarcinome (91 %)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métastases cérébrales (18,1 %)</li> <li>▪ Nombre de traitement antérieurs : 0 (18,9 %) ; 1 (41,7 %) ; 2 (24,4 %) ; 3 (15,0 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métastases cérébrales (21 %)</li> <li>▪ Nombre de traitement antérieurs : 0 (21 %) ; 1 (35 %) ; 2 (15 %) ; &gt; 2 (29 %)</li> <li>▪ Pas de réarrangement ROS1 (11 %)</li> </ul>
<b>Résultats d'efficacité</b>	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>TRO</b> : 71,7 % (91/127) ; IC<sub>95%</sub> [63 % ; 79,3 %] dont RC : 17/91 (19 %) et RP : 74/91 (81 %)</li> </ul> <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DCR</b> à 4 mois : 80,3 % IC<sub>95%</sub> [72,3 % ; 86,8 %]</li> <li>▪ <b>Médiane de SSP</b> : 15,9 mois ; IC<sub>95%</sub> [12,9 ; 24]</li> <li>▪ <b>Médiane de DoR</b> : 19,7 mois ; IC<sub>95%</sub> [14,1 ; NA]</li> <li>▪ <b>Médiane de SG</b> : 32,5 ; IC<sub>95%</sub> [32,5 ; NA]</li> </ul>	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>TRO</b> : 70 % (21/30) ; IC<sub>95%</sub> [51 % ; 85 %] dont RC : 0/21 (0 %) et RP : 21/21 (100 %)</li> </ul> <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DCR</b> : 90 % (27/30) ; IC<sub>95%</sub> [74 % ; 98 %]</li> <li>▪ <b>Médiane de SSP</b> : 20 mois ; IC<sub>95%</sub> [10,1 ; NA]</li> <li>▪ <b>Médiane de DoR</b> : 19,0 mois ; IC<sub>95%</sub> [9,1 ; NA]</li> <li>▪ <b>Médiane de SG</b> : NA ; IC<sub>95%</sub> [17,1 ; NA]</li> </ul> <p>Les analyses réalisées par le CRI ont montré des résultats similaires.</p>

\*Aucune précision sur la hiérarchisation des critères ; NA : non atteinte

### 8.1.3 Etude de cohorte issue du programme ESME

Le programme ESME (« Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique »), est une initiative académique indépendante, lancée en 2014 par la R&D d'UNICANCER et soutenu par l'ensemble des Centres de lutte contre le cancer (CLCC). Les objectifs sont de centraliser les données de vie réelle des patients traités pour des cancers en France et de décrire au cours du temps l'évolution de la prise en charge et des stratégies thérapeutiques.

La plateforme ESME Cancer broncho-pulmonaire vise à évaluer l'impact des nouvelles thérapies dans le cancer du poumon, à partir des données de prise en charge thérapeutique des patients traités depuis 2015, pour un cancer du poumon à un stade avancé ou métastatique.

#### 8.1.3.1 Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte, comparative, longitudinale, à sélection rétrospective et mise à jour prospective, multicentrique, nationale, réalisée en France à partir de la plateforme ESME POUMON, chez des patients adultes (hommes et femmes) atteints d'un CPNPC histologiquement prouvé et avancé, ROS1 positif et traités (en totalité ou partiellement) dans un centre participant entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 15 mars 2019. L'objectif principal était de comparer la survie globale entre les patients ayant été traité par crizotinib (+/- chimiothérapie et +/- autres inhibiteurs de la tyrosine kinase) versus les patients n'ayant pas reçu de crizotinib.

Trois groupes de patients ont été identifiés :

- Patients ayant reçu au moins une ligne de traitement par crizotinib,
- Patients ayant reçu en première ligne une chimiothérapie à base de platine et n'ayant jamais reçu de crizotinib
- Patients ayant reçu d'autres traitements, par exemple d'autres thérapies ciblées.

L'étude est de nature descriptive, aucune hypothèse n'a été formulée a priori et aucun test statistique n'a été réalisé.

#### 8.1.3.2 Résultats

Au total, 17 680 patients avec un cancer bronchique traités ont été identifiés entre janvier 2015 et mars 2019. Parmi eux, 14 367 (86,1%) avaient un CPNPC, dont 13 139 au stade métastatique ou localement avancé, mais seuls 32 % (4 208) ont bénéficié d'une recherche de la mutation ROS1. Parmi les patients testés, 115 (2,7 %) ont été identifiés comme ROS1 positifs et 111 patients ont reçu un traitement systémique dont 63 patients (56,8 %) ont reçu du crizotinib peu importe la ligne de traitement, 37 patients (33,3 %) ont reçu une chimiothérapie à base de platine en 1<sup>ère</sup> ligne et n'ont jamais reçu de crizotinib et 11 patients (9,9 %) ont reçu d'autres traitements

Le détail des traitements reçu par ligne de traitement est précisé dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2. Stratégies de traitements par ligne de traitement (étude de cohorte ESME)**

	L1 (N=111)	L2 (N=82)	L3 (N=44)	L4 (N=26)	L5 (N=18)
CT seule	62 (55,9%)	21 (25,6%)	10 (22,7%)	15 (57,7%)	6 (33,3%)
CZ seul	17 (15,3%)	26 (31,7%)	14 (31,8%)	4 (15,4%)	2 (11,1%)
Thérapie ciblée (TT) seule autre que CZ	10 (9,0%)	19 (23,2%)	10 (22,7%)	3 (11,5%)	9 (50,0%)
Immunothérapie seule	1 (0,9%)	13 (15,9%)	7 (15,9%)	3 (11,5%)	0
CT + TT autre que CZ	19 (17,1%)	2 (2,4%)	2 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,6%)
CT + immunothérapie	1 (0,9%)	0	0	0	0
TT autre que CZ + immunothérapie	0	0	1 (2,3%)	0	0
Autre traitement*	1 (0,9%)	1 (1,2%)	0	0	0

\* « Autre traitement » est un traitement en étude clinique qui intègre une chimiothérapie

Au total, parmi les 63 patients ayant été traités par crizotinib, 17 (27 %) l'ont reçu en 1<sup>ère</sup> ligne et 46 (73 %) l'ont reçu en 2<sup>ème</sup> ligne et plus (41 % en 2<sup>ème</sup> ligne, 22 % en 3<sup>ème</sup> ligne et 10 % en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> ligne).

Parmi les 83 patients ayant reçu une 1<sup>ère</sup> ligne à base de chimiothérapie, le protocole contenait du pemetrexed pour 62 patients (74,7%), du cisplatine pour 54 patients (65,1%) et du carboplatine pour 30 patients (36,1%). Parmi les patients ayant reçu de la chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, on note principalement du carboplatine, un taxane (docétaxel ou paclitaxel) et du pemetrexed.

Parmi les thérapies ciblées utilisées autres que le crizotinib, on note principalement l'utilisation du bevacizumab (66 % en 1<sup>ère</sup> ligne), l'erlotinib (32% en 2<sup>ème</sup> ligne et 23 % en 3<sup>ème</sup> ligne), le lorlatinib (environ 20% en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes), le ceritinib (13,6 % en 2<sup>ème</sup> ligne, 30,8 % en 3<sup>ème</sup> ligne).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les groupes crizotinib et chimiothérapie. Il s'agissait en majorité de femmes (56,8 %), d'âge médian 63 ans, dont une majorité avait été diagnostiquée directement au stade IV (74,8 %) et traités dans un CLCC (80,2 %). Les patients du groupe chimiothérapie étaient plus souvent fumeurs (35,1 % vs 14,3 %), progressaient plus souvent de façon localisée (66,7 % vs 30,0 %) et avaient légèrement plus de métastases cérébrales au diagnostic (37,0 % vs 31,4 %). A noter que les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par crizotinib semblaient différents par rapport à ceux ayant reçu du crizotinib toutes lignes confondues. Il y avait plus d'hommes (58,8 % vs 41,3 %), avec un âge médian au diagnostic métastatique plus élevé (69 vs 60 ans), un suivi médian plus court (10 vs 24,5 mois) et plus souvent des métastases cérébrales (43,8 % vs 31,4 %).

En l'absence de comparaison indirecte formalisée (absence d'hypothèse énoncée a priori, de méthode d'ajustement et de test statistique), aucune relation causale ne peut être établie entre la survie et le traitement par crizotinib (la différence observée pouvant être due au hasard d'échantillonnage ou à n'importe quel autre facteur de confusion). Les résultats d'efficacité de cette étude ne sont donc pas présentés.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les études de phases 2 OO-0021 et EUCROS via les questionnaires spécifiques EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC12. S'agissant de critères exploratoires évalués dans des études en ouvert non comparatives, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude A8081001

A la date de l'analyse de l'étude de phase I A8081001 (30 juin 2018), avec une durée médiane de traitement de 22,4 mois, 100 % des patients (n = 53) ont eu au moins un événement indésirable. Pour 19 patients (36 %) cet événement a été considéré comme sévère (grade  $\geq 3$ ).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents ont note : des troubles de la vision (87 %), des événements gastro-intestinaux (nausées [51 %], diarrhées [45 %], vomissements [38 %] et constipation [34 %]), des œdèmes (47 %) des bradycardies (21 %) et de la fatigue (21 %).

Aucun événement indésirable n'a conduit au décès ou à un arrêt de traitement.

#### 8.3.1.2 Etude de phase II non comparatives

##### ► Etude EUCROSS

A la date d'analyse, 97 % des patients (33/34) ont eu au moins un événement indésirable. Cet EI a été considéré comme sévère (grade 3 ou 4) pour 8 patients (24 %). Parmi les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patients) ont note des troubles de la vision (65 %), des événements gastro-intestinaux (nausées [41 %], diarrhées [56 %], vomissements [32 %]), des œdèmes (50 %), des bradycardies (47 %), une augmentation des transaminases (ALAT [35 %], ASAT [26 %]) et des événements hématologiques (neutropénie/leucopénie [32 %]).

Au total, 8 patients (14,7 %) ont eu au moins un événement indésirable grave (EIG) dont un a conduit au décès du patient (embolie pulmonaire)

Des interruptions de traitement dues à un événement indésirable ont été nécessaires pour 17 patients (50 %) et 18 patients (53 %) ont eu un événement indésirable ayant entraîné une modification de dose.

##### ► Etude OO-0021

A la date d'analyse, avec une durée médiane de traitement de 18,4 mois, 96,1 % des patients (122/127) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Cet EI a été considéré comme sévère (grade 3 ou 4) pour 32 patients (25,2 %). Parmi les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patients), on note des élévations des transaminases (55,1 %), des troubles de la vision (48,0 %), des événements gastro-intestinaux (nausées [40,9 %], diarrhées [38,6 %], vomissements [32,3 %] et constipation [29,9 %]) et des événements hématologiques (neutropénie [29,1 %] et leucopénie [22,8 %]).

Un seul patient a un événement indésirable ayant entraîné un arrêt définitif du traitement (diarrhée de grade 1) et respectivement 15,7 % et 22,8 % des patients ont eu un événement indésirable ayant entraîné une réduction de dose ou un arrêt temporaire du traitement.

Au total, 10 patients sont décédés suite à un événement indésirable (grade 5) mais aucun n'a été relié au traitement par l'investigateur : progression de la maladie (n = 6), insuffisance respiratoire (n = 2) et pneumonie (n = 2).

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

XALKORI fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 18 juillet 2017 (version 7.4) :

---

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hépatotoxicité,</li><li>- Pneumonie / pneumopathie interstitielle</li><li>- Allongement de l'intervalle QTc</li><li>- Bradycardie</li><li>- Troubles visuels</li><li>- Kystes rénaux</li><li>- Œdème</li><li>- Leucopénie</li></ul>
--------------------------------------	---

---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathie</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> <li>- Insuffisance cardiaque</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité pour la reproduction (incluant les femmes enceintes et allaitantes)</li> <li>- Photosensibilité</li> <li>- Mélanome malin</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients pédiatriques</li> <li>- Interactions médicamenteuses avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite ou des substrats de la glycoprotéine-P</li> <li>- Patients traités au long cours</li> </ul>

### 8.3.3 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI de 1 669 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à 2 études de phase 3 randomisées (Études 1007 et 1014) et à 2 études à bras unique (Études 1001 et 1005) et de 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé ayant participé à l'étude à bras unique (Étude 1001) pour un total de 1 722 patients (voir rubrique 5.1 du RCP). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu.

Dans l'étude 1014, la durée médiane du traitement était de 47 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 171) ; elle était de 23 semaines chez les patients qui sont passés du bras chimiothérapie au bras crizotinib (N = 109). Dans l'étude 1007, la durée médiane du traitement était de 48 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 172). Dans les études 1001 (N = 154) et 1005 (N = 1063), chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la durée médiane du traitement était de 57 et 45 semaines respectivement. Dans l'étude 1001 (N = 53), chez les patients atteints de CPNPC ROS1- positif, la durée médiane du traitement était de 101 semaines.

Les effets indésirables les plus graves observés chez 1 722 patients présentant un CPNPC soit ALK positif soit ROS1-positif avancé étaient : hépatotoxicité, PID, neutropénie et allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 25\%$ ) chez les patients présentant un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif étaient : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, augmentation des transaminases, fatigue, diminution de l'appétit, étourdissement et neuropathie.

[...]

Les effets indésirables le plus fréquemment ( $\geq 3\%$ , quel qu'en soit la cause) associés à une interruption du traitement étaient : neutropénie (11%), augmentation des transaminases (7%), vomissements (5%) et nausées (4%). Les effets indésirables le plus fréquemment ( $\geq 3\%$ , quel qu'en soit la cause) associés à une diminution de la posologie étaient : augmentation des transaminases (4%) et neutropénie (3 %).

Des événements indésirables (toutes causes confondues) ont été responsables d'un arrêt définitif du traitement chez 302 patients (18%), les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) étant pneumopathie interstitielle (1 %) et augmentation des transaminases (1%). »

## 08.4 Données d'utilisation

Aucune donnée d'utilisation concernant XALKORI (crizotinib) n'a été déposée, dans le cadre de la RTU accordée par l'ANSM en février 2016 pour les patients en situation d'impasse thérapeutique ou dans le cadre de son utilisation post-AMM suite à l'avis favorable de la Commission de juillet 2017.

## 08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients adultes atteints de cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ROS1 positif (avis du 5 juillet 2017)<sup>1</sup>, la Commission a conditionné son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans, en raison des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte. La Commission avait également précisé qu'elle réévaluerait XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans (réévaluation faisant l'objet du présent avis).

### ► Efficacité

#### Comparaison à la chimiothérapie

Le laboratoire a considéré que l'étude randomisée comparative versus chimiothérapie demandée par la Commission n'était pas réalisable compte tenu de considérations éthiques et de la faible incidence de la maladie. Afin de pallier l'absence de comparaison directe, le laboratoire a réalisé une analyse comparative rétrospective à partir de la plateforme ESME Poumon d'UNICANCER. Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale descriptive menée chez des patients adultes français atteints d'un CPNPC avancé, ROS1 positif et traités dans un centre participant entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 15 mars 2019. Au total, 14 367 patients avec un CPNPC ont été identifiés, dont 13 139 au stade métastatique ou localement avancé, mais seuls 32 % (4 208) ont bénéficié d'une recherche de la mutation ROS1. Parmi les patients testés, 115 (2,7 %) ont été identifiés comme ROS1 positifs et 111 ont reçu un traitement systémique. Parmi eux, 63 patients (56,8 %) ont reçu du crizotinib peu importe la ligne de traitement (dont 17 [15,3 %] l'ont reçu en 1<sup>ère</sup> ligne) et 37 patients (33,3 %) ont reçu une chimiothérapie à base de platine en 1<sup>ère</sup> ligne et n'ont jamais reçu de crizotinib.

En l'absence de comparaison indirecte formalisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur les résultats de survie globale.

#### Etude de phase I A8081001

Le laboratoire a fourni les résultats actualisés de l'étude pivot de phase I A8081001 déjà évaluée par la Commission lors de son avis initial. Cette étude a évalué l'activité antitumorale du crizotinib chez 53 patients atteints de CPNPC ROS1+ dont 7 (13 %) étaient en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (non pré-traités).

Ces résultats sont issus de l'analyse finale réalisée en date du 30 juin 2018 avec un suivi médian de 62,6 mois (IC<sub>95%</sub> [58,2 ; 66,6]). A cette date, 6 patients avaient obtenu une réponse complète et 32 patients une réponse partielle pour un taux de réponse objective de 72 % (IC<sub>95%</sub> [58 ; 83]). Cette étude a suggéré une médiane de SSP de 19,3 mois (IC<sub>95%</sub> [15,2 ; 39,1] ; 36 patients (68 %) étaient décédés ou avaient progressé) et une médiane de survie globale de 51,4 mois (IC<sub>95%</sub> [29,4 ; NA] ; 26 patients (49 %) étaient décédés).

#### Etudes de phase II non comparatives

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux études cliniques de phase II non comparatives menées entre 2013 et 2015 en Asie (étude OO-021) et en Europe (étude EUCROSS). L'objectif principal de ces deux études était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CPNPC avancé ROS1+ en termes de taux de réponse objective (critère de jugement principal) évalué par un comité de revue indépendant. Ces deux études ont été menées chez un total de 161 patients, principalement des femmes, d'âge médian 55 ans, ECOG 1 pour 70 % d'entre elles, dont 20 % avaient des métastases cérébrales et dont 20 % étaient en première ligne de traitement. Le crizotinib était donné jusqu'à progression de la maladie à la dose de 250 mg 2 fois par jour en cycles de 28 jours conformément à l'AMM européenne.

Avec un suivi médian d'environ 21 mois dans chaque étude, le taux de réponse globale (réponse partielle ou réponse complète) a été de 70 et 72 % (il s'agissait de réponses partielles dans 80 à 100 % des cas). Concernant les critères secondaires d'efficacité, les études ont suggéré une durée médiane de réponse de 19 à 20 mois et une médiane de survie sans progression de 16 à 20

mois. A noter que la médiane de SSP semblait raccourcie en présence de métastases cérébrales (entre 9 et 10,2 mois) et que seule l'étude asiatique a rapporté une médiane de survie globale (32,5 mois).

### ► Tolérance

Les données de tolérance ont confirmé le profil de toxicité connu du crizotinib. Les EI les plus fréquemment observés sont des troubles de la vision, des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes et une hépatotoxicité (élévation des transaminases). Parmi les EI graves ou ayant entraîné un arrêt (temporaire ou définitif) ou une modification de dose, il a été principalement rapporté des augmentations des transaminases, des neutropénies et des pneumopathies. A noter que le RCP et le PGR mentionnent également des EI cardiaques (bradycardie, insuffisance cardiaque et allongement de l'intervalle QTc) en tant que risques importants identifiés.

### ► Discussion

Au total, compte tenu :

- de la demande de la Commission dans son avis initial de disposer d'une étude comparative (directe ou indirecte) évaluant XALKORI (crizotinib) par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1,
- de l'absence d'une telle étude dans un contexte où les données de l'étude de cohorte comparative observationnelle menée à partir de la base de données ESME Poumon ne permettent pas de répondre à l'interrogation de la Commission quant à l'apport de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique compte tenu de son caractère purement descriptif,
- des données d'efficacité issues d'études de phase I et II non comparatives ayant évalué XALKORI (crizotinib) chez un total de 214 patients atteints de CPNPC avancé ROS1 positif, qui ont montré des taux de réponse globale d'environ 70 %, et des médianes de SSP de 16 à 20 mois (résultats cohérents et du même ordre que ceux déjà analysés par la Commission) et des médianes de SG hétérogènes (32,5 à 51,4 mois), et prenant en compte les limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude,
- des incertitudes persistantes concernant la valeur pronostique de la positivité du ROS1,
- des incertitudes concernant la transposabilité des données des études concernant les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par XALKORI (environ 15% des effectifs),
- de l'absence de donnée concernant l'impact de XALKORI (crizotinib) sur la qualité de vie des patients,
- de l'absence de données d'utilisation de XALKORI (crizotinib) alors que celui-ci est disponible depuis février 2016 dans le cadre d'une RTU accordée par l'ANSM pour les patients en situation d'impasse thérapeutique et depuis juillet 2017 dans le cadre de son AMM suite à l'avis favorable de la Commission,
- du profil de tolérance connu du crizotinib principalement marqué par des troubles de la vision, des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes, des hépatotoxicités, des neutropénies, des pneumopathies et des EI cardiaques,

l'impact supplémentaire de XALKORI (crizotinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est toujours pas évaluable. XALKORI (crizotinib) reste néanmoins susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié mais uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Etude en cours dans l'indication

Néant

## 8.6.2 Etudes en cours dans d'autres indications

Deux études sont actuellement en cours :

- L'étude A8081013, dans le cadre de l'extension d'indication dans le lymphome anaplasique ALK+ et dans les tumeurs myofibroblastique inflammatoire
- L'étude de phase 1 A8081001 chez les patients adultes atteints de CPNPC avancé présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET.

## 8.6.3 Autres développements en cours

Développement d'une formulation pédiatrique en cours par microsphère pelliculée ou solution orale.

# 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La survie du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et à sa prise en charge.

Au stade précoce (25 à 30 % des cancers), un traitement chirurgical est préconisé alors qu'une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30 %) ou métastatique (stade IV ; 40 %). Celle-ci est orientée selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur ou encore le statut ECOG du patient<sup>6,8</sup>.

La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CPNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1<sup>9</sup>. En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CPNPC de stades IIIA non résecable à IV.<sup>10</sup> Les réarrangements de ROS1, retrouvés dans 1 à 2 % des cas de CPNPC, sont exclusifs des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.) et de découverte récente<sup>11,12</sup>.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, les recommandations françaises et internationales<sup>6,8,10</sup> préconisent de privilégier l'utilisation d'une thérapie ciblée orale par crizotinib qui est le premier traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans les CPNPC ROS1 mutés. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé (localement avancé ou métastatique), en présence d'une mutation ROS1 reposait sur la chimiothérapie associant un sel de platine à une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CPNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, éventuellement avec ajout du bévacizumab AVASTIN dans le CPNPC non épidermoïde pour les patients en bon état général. A noter que certaines recommandations<sup>8,10</sup> proposent également l'utilisation hors AMM du ceritinib (ZYKADIA) sur la base d'une étude de phase II non comparative menée sur 32 patients ROS1 non traités par crizotinib.

En 2<sup>ème</sup> ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib (XALKORI) si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne ou une chimiothérapie (à base de sels de platine ou de pemetrexed)<sup>8,10</sup>. A noter que seules les recommandations américaines<sup>6</sup> préconisent l'utilisation de l'immunothérapie (pembrolizumab ou atézolizumab) en association à la chimiothérapie, en cas de positivité du PDL-1 ( $\geq 1$  %), en l'absence de contre-indication et pour les patients en bon état général (ECOG 0-1).

### **Place de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique :**

**Considérant :**

- **l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,**
- **l'absence de données comparatives robustes de XALKORI (crizotinib) par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 malgré la demande initiale de la Commission, dans un contexte**

- où les données comparatives issues de l'étude de cohorte observationnelle ESME sont de nature exploratoire, et donc l'impossibilité d'évaluer l'apport supplémentaire de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique,
- les incertitudes concernant la transposabilité des résultats à la pratique clinique chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne, compte tenu de leur faible proportion dans les études (environ 15% des effectifs),
  - et son utilisation préférentielle en 2<sup>ème</sup> ligne et plus en pratique clinique conformément aux données fournies en conditions réelles d'utilisation,

la Commission considère que la place de XALKORI (crizotinib) se situe uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus chez les patients atteints d'un CPNPC avec réarrangement ROS1 précédemment traités. XALKORI (crizotinib) n'a plus de place en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients naïfs de chimiothérapie.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de poumon non à petites cellules (CPNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CPNPC avec réarrangement ROS1 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirable est mal établi compte tenu des données limitées et de l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte, tout particulièrement en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (cf. paragraphe 08.5 du présent avis).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par la chimiothérapie classique sans ciblage du réarrangement ROS1 et par le céritinib (ZYKADIA) utilisé hors-AMM et recommandé.
- ▶ Il s'agit uniquement d'un traitement de deuxième ligne et plus chez des patients atteints d'un CPNPC avec réarrangement ROS1, précédemment traités. Ce traitement n'a plus de place en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (cf. paragraphe 09 du présent avis).

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie avec un taux de survie des patients à 5 ans de 18 %,
- de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert par les chimiothérapies habituellement utilisées dans ce contexte sans distinction du statut de réarrangement ROS1,
- de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte sans distinction du statut du réarrangement ROS1,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

XALKORI (crizotinib) n'est pas 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) est :

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement,
- faible en deuxième ligne et plus,

dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé avec un réarrangement ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé avec un réarrangement ROS1.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques limitées du crizotinib (XALKORI) avec un niveau de preuve faible (cohortes non comparatives issues d'études de phase I et II portant sur un critère intermédiaire),
- de l'absence de données comparatives robustes, directes ou indirectes, par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 alors qu'une comparaison avait été demandée par la Commission,
- de l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1,

la Commission considère que XALKORI (crizotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

## 010.3 Population cible

La population cible de XALKORI (crizotinib) est représentée par les patients ayant un CPNPC au stade avancé porteurs d'un réarrangement ROS1+ et ayant reçu un traitement préalable (2<sup>ème</sup> ligne et plus). Faute de disponibilité des données de prévalence, cette population sera estimée par une incidence annuelle.

Les données épidémiologiques récentes indiquent qu'en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués en France<sup>21</sup>. Le CPNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire, soit 39 409 cas par an<sup>22</sup>.

On estime que 65% des patients sont diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables<sup>22</sup>, soit 25 616 patients. Parmi les 35% de CPNPC diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale, 40% vont évoluer vers un stade localement avancé ou métastatique, soit 5 517 patients. Ainsi, environ 31 133 nouveaux patients présentent un CPNPC localement avancé ou métastatique par an en France.

Le réarrangement ROS1 est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CPNPC non-épidermoïde. Ce sous-type de CPNPC représente environ 80% des cas<sup>7</sup>. D'après les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétique moléculaire en 2017, environ 1,5% des patients atteints de CPNPC présentent un réarrangement ROS1<sup>23</sup>, soit 374 patients.

Enfin, selon la cohorte ROS1 de la base de données ESME – POUMON d'UNICANCER, approximativement 74 % des patients traités par une première ligne recevront une deuxième ligne

<sup>21</sup> Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. (Juillet 2019).

<sup>22</sup> Locher, C. et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung cancer. 2013 ; 81 : 32-38.

<sup>23</sup> INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique#ind21976>

de traitement. Au total, 277 patients seraient donc éligibles à XALKORI (crizotinib) après échec d'une première ligne de traitement.

**La population cible de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients atteints de CPNPC avancé avec réarrangement ROS1 en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus est estimée à 277 patients par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 11 mars 2020 Date d'adoption : 1 <sup>er</sup> avril 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 13 mai 2020
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>XALKORI 200 mg, gélule</u> 6 plaquettes thermoformées PVC-Aluminium de 10 gélules (CIP : 34009 267 625 6 8) Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélules (CIP : 34009 267 626 2 9)  <u>XALKORI 250 mg, gélule</u> 6 plaquettes thermoformées PVC-Aluminium de 10 gélules (CIP : 34009 267 627 9 7) Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélules (CIP : 34009 267 628 5 8)
<b>Demandeur</b>	PFIZER
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012 (CPNPC ALK+ en 2 <sup>ème</sup> ligne ou plus) Extensions d'indications : - 23/11/2015 : CPNPC ALK+ en 1 <sup>ère</sup> ligne - 25/08/2016 : CPNPC ROS1+ (indication faisant l'objet de la présente réévaluation)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement  Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique a initialement été accordé par l'ANSM en février 2016.
<b>Classification ATC</b>	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE16 crizotinib