



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 MARS 2021

céritinib
ZYKADIA 150 mg, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cas des CBNPC ayant une mutation ALK, la prise en charge a été profondément modifiée par l'arrivée de la thérapie ciblée anti-ALK dont le premier représentant a été le crizotinib qui a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie systémique. D'autres inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) anti-ALK ont été développés par la suite (cérutinib et alectinib). Compte tenu de sa supériorité démontrée versus crizotinib en termes de survie sans progression et de risque de progression cérébrale, l'alectinib (ALECENSA) est l'option à privilégier dans le traitement de première ligne du cancer bronchique avec ALK+. En fonction du choix de la première ligne de traitement et de la nature de la progression (lente et symptomatique, apparition de métastases cérébrales, lésions systémiques isolées ou multiples) de la maladie, un switch vers un autre ITK anti-ALK peut être envisagé.

Place du médicament :

ZYKADIA (céritinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib) et de 2^{ème} ligne et si non utilisé préalablement, en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ).

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, céritinib, brigatinib, lorlatinib) en première ligne et/ou en deuxième ligne ainsi que du fait du manque de données spécifiques chez les patients en échec à ces anti-ALK, la place de ZYKADIA (céritinib) reste à préciser dans cette situation.

Motif de l'examen	Réévaluation de la spécialité ZYKADIA (céritinib) dans l'indication du traitement du cancer bronchique en troisième ligne (cf. ci-dessous) sur auto-saisine de la Commission de la Transparence (CT).
Indication concernée	« Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus la chimiothérapie (gain absolu de 3,8 mois, HR = 0,49, IC 95% [0,36 ; 0,67], $p < 0,001$, après un suivi médian de 16,5 mois) sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie, - du profil des patients inclus dans l'étude pivot conforme à la stratégie de prise en charge à la date de réalisation de l'étude mais qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités à cette ligne de traitement, la Commission considère que ZYKADIA (céritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.
ISP	ZYKADIA (céritinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYKADIA (céritinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib) et de 2^{ème} ligne et si non utilisé préalablement, en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ). Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, céritinib, brigatinib, lorlatinib) en première ligne et/ou en deuxième ligne ainsi que du fait du manque de données spécifiques chez les patients en échec à ces anti-ALK, la place de ZYKADIA (céritinib) reste à préciser dans cette situation.
Population cible	Moins de 600 patients par an

01 CONTEXTE

Le présent examen concerne la réévaluation de ZYKADIA (céritinib) un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) du récepteur « *Anaplastic Lymphoma Kinase* » dans l'indication « ZYKADIA (céritinib) en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK+) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib ».

Dans son avis du 7 octobre 2015¹, la Commission de la Transparence (CT) avait évalué ce traitement sur la base des données d'études non comparatives déposées par le laboratoire pour l'inscription du médicament dans l'indication suscitée. La Commission avait octroyé à ZYKADIA (céritinib) un service médical rendu (SMR) important et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3^{ème} ligne (ASCEND-5 -A2303) une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV.

Dans cet avis la Commission avait précisé qu'elle réévaluerait cette spécialité une fois que les données comparatives (ASCEND-5) seraient disponibles. Ces dernières ont été fournies avec des données complémentaires et font l'objet de cette réévaluation.

Par ailleurs, ZYKADIA (céritinib) dispose d'une indication en première ligne du CBNPC ALK+ évaluée par la CT le 13 décembre 2017 avec SMR important et ASMR IV².

02 INDICATIONS

« ZYKADIA (céritinib) 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 (céritinib) 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. »

03 POSOLOGIE

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

Test ALK

Une méthode d'analyse d'ALK spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients ayant un CBNPC ALK-positif (voir rubrique 5.1).

Le statut ALK-positif du CBNPC doit être confirmé avant l'instauration du traitement par ZYKADIA (céritinib). La recherche du statut ALK du CBNPC doit être réalisée par des laboratoires ayant des compétences reconnues dans l'utilisation de ces technologies spécifiques.

Posologie

La posologie recommandée de ZYKADIA (céritinib) est de 450 mg une fois par jour, par voie orale avec de la nourriture, à la même heure chaque jour.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZYKADIA (céritinib) en date du 7 octobre 2015.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZYKADIA (céritinib) en date du 13 décembre 2017.

La dose maximale recommandée avec de la nourriture est de 450 mg une fois par jour par voie orale. 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.

Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais doit continuer avec la prochaine dose prévue.

ZYKADIA (cécitinib) doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 150 mg par jour prise avec de la nourriture. »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} 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 France³.

Le cancer bronchique non à petites cellules représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont ³ :

- l'adénocarcinome ;
- le carcinome épidermoïde ;
- le carcinome à grandes cellules.

D'après les dernières données de l'INCa (2013), environ 3,5% des patients atteints de CBNPC ont 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)^{4, 5}

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 rechute qui peut être doublé,
- 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+)⁶. 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 élevé⁷.

Récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par des traitements spécifiques ciblant cette anomalie génomique :

- en première ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ZYKADIA (cécitinib) et XALKORI (crizotinib), ALUNBRIG (brigatinib)
- en deuxième ligne de traitement : ALECENSA (alectinib), ALUNBRIG (brigatinib), LORVIQUA (lorlatinib), ZYKADIA (cécitinib).

³ INCa : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

⁴ INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Novembre 2014. Disponible en ligne <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013>

⁵ INCa Les traitements du cancer du poumon. Novembre 2017 : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

⁶ 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.

⁷ Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve non-small cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

- en troisième ligne de traitement, l'option thérapeutique peut comporter : ALECENSA (alectinib) si toutefois ces médicaments n'ont pas été utilisés dans les lignes antérieures.

De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Il persiste toutefois dans les situations d'échec à deux anti-ALK, un besoin médical à disposer de médicaments qui améliorent la survie globale et la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Compte tenu de son AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de ZYKADIA (céritinib) sont les traitements pouvant être utilisés en deuxième et troisième ligne du CBNPC ALK +, au stade avancé.

Le traitement par crizotinib après lequel doit être débuté ZYKADIA (céritinib) dans le cadre de l'indication évaluée est un traitement possédant une AMM en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC ALK+.

05.1 Médicaments

5.1.1 En 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement

Bien qu'ALECENSA (alectinib) et ALUNBRIG (brigatinib) ne disposent pas d'une AMM spécifiquement après échec d'un anti-ALK, ils sont recommandés (Référentiel Auvergne Rhône Alpe en oncologie thoracique, 2020) en troisième ligne. L'un ou l'autre est choisi s'il n'a pas été utilisé précédemment. Le ZYKADIA (céritinib) est recommandé pour une utilisation similaire dans ce même référentiel. LORVIQUA (lorlatinib) dispose d'une AMM en 2^{ème} ligne.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ALECENSA (alectinib) <i>Roche</i>	Oui	En monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	13/12/2017 (Inscription)	Important	La Commission considère qu'ALECENSA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	Oui
ALUNBRIG (brigatinib) <i>Takeda</i>	Oui	ALUNBRIG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.	23/10/2019 (Inscription)	Faible	La Commission considère qu'ALUNBRIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib	Oui
LORVIQUA (lorlatinib) <i>Pfizer</i>	Oui	LORVIQUA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) positif avancé dont la maladie a progressé après : - alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou - crizotinib et au moins un autre ITK ALK.	08/01/2020 (Inscription)	Faible	La Commission considère que LORVIQUA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Autres traitements « en 3^{ème} ligne

En cas d'échec à au moins 2 ITK, LORVIQUA (lorlatinib) est le traitement recommandé. La place de la chimiothérapie à base de sels de platine (+/- bevacizumab) n'est envisagée que pour les lignes ultérieures à celle de LORVIQUA (lorlatinib).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZYKADIA (céritinib) dans l'indication AMM faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ZYKADIA (céritinib) dispose d'une AMM (29/04/2014) aux états-unis avec un libellé superposable : " ZYKADIA (céritinib) 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."

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non :	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 octobre 2015 Inscription
Indication	« Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de l'étude pivot, ZYKADIA (céritinib) est un traitement de troisième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ en échec au crizotinib.
ASMR (libellé)	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3 ^{ème} ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA (céritinib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de

	prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.
Date de l'avis (motif de la demande)	13 décembre 2017 Extension d'indication
Indication	« ZYKADIA (céritinib) en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes. »
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYKADIA (céritinib) 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.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - d'une démonstration d'un gain en survie sans progression versus une chimiothérapie associant un sel de platine et du pémétrexed, suivi d'un entretien par pémétrexed, - 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 (céritinib) 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.
Date de l'avis (motif de la demande)	17 octobre 2018 Inscription (mise à disposition d'une présentation en boîte de 90 gélules en complément de la boîte de 150 gélules déjà disponible présentation en boîte)
Indication	« - ZYKADIA (céritinib) en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes. - ZYKADIA (céritinib) en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR (libellé)	Cette présentation en boîte de 90 gélules est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite en boîte de 150 gélules.
Date de l'avis (motif de la demande)	17 octobre 2018 Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Indication	Modification du RCP (Remplacement de la posologie à 750 mg/jour à jeun par 450 mg/jour avec de la nourriture)
Conclusions de la Commission de la Transparence	La Commission de la Transparence prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. La Commission souligne l'importance de la bonne information des professionnels de santé et des patients concernant la modification de la posologie et du mode d'administration de ZYKADIA (céritinib).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation sont notamment :

- les résultats finaux de l'étude de phase II non comparative (ASCEND-2) ;
- les données de l'étude de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique (ASCEND-5) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du céritinib *versus* la chimiothérapie standard en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé avec translocation ALK (ALK+) qui ont déjà été préalablement traités par chimiothérapie (platinum doublet) et crizotinib.

Deux autres études ont aussi été fournies, l'une apportant des données complémentaires vis-à-vis des patients ayant des métastases cérébrales et/ ou leptoméningées ; une deuxième apportant des données complémentaires sur l'efficacité du céritinib après traitement par alectinib. Ces études sont :

- ASCEND-7^{8,9} : étude de phase II, ouverte, multicentrique ayant inclus 5 cohortes de patients avec un CBNPC ALK+ ayant des métastases cérébrales et/ ou leptoméningées, dont le critère primaire était le taux de réponse objective.
- ASCEND-9¹⁰ : Etude de phase 2, multicentrique, en ouvert conduite dans 9 centres japonais évaluant l'activité du céritinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK positif et ayant progressé après un traitement par alectinib.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des résultats d'ASCEND-2 (A2201) de l'avis initial du 07/10/2015¹ et données actualisées

Dans l'avis de la Commission de la Transparence du 7 octobre 2015¹ :

« Les données d'efficacité sont fondées principalement sur une étude de phase II non comparative (étude ASCEND² 2) [date de point 26/02/2014].

Un total de 140 patients a été inclus dans cette étude avec un âge médian de 51 ans. La grande majorité des patients présentait un adénocarcinome (92,1%). Près de la moitié des patients (43,6%) étaient en échec à 2 lignes de traitement et environ un tiers (37,5%) à 3 lignes de traitement.

Avec un suivi médian de 7,4 mois, le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 37,1% selon les investigateurs et de 34,3% selon le comité d'évaluation indépendant (CEI) avec une durée médiane de réponse de 9,2 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 5,7 mois et celle de la survie globale de 14 mois ».

Les données actualisées d'efficacité avec un suivi supplémentaire de 7 mois suggèrent (données de l'analyse finale du 29/03/2016) :

- Un taux de réponse objective de 40,7% selon l'investigateur et de 35,7% selon le comité indépendant.

⁸ Chow LQ, Barlesi F, Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee H, Wen PY, et al. Results of the ASCEND-7 phase II study evaluating ALK inhibitor (ALKi) ceritinib in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain. Ann Oncol 2019;30:v602–3. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260>

⁹ Barlesi F, Kim D-W, Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee H, Wen PY, et al. Efficacy and safety of ceritinib in ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with leptomeningeal metastases (LM): Results from the phase II, ASCEND-7 study. Ann Oncol 2019;30:v143–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz243>.

¹⁰ Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. Cancer Sci 2018;109:2863–72. <https://doi.org/10.1111/cas.13721>.

- Une médiane de survie sans progression de 5,8 mois selon l'investigateur et de 7,4 mois selon le comité d'évaluation indépendant une médiane de survie globale de 15,6 mois.

8.1.2 Données d'ASCEND-5 (A2303)¹¹

Référence	ASCEND-5
Clinicaltrials.gov	CLDK378A2303
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la supériorité de céritinib <i>versus</i> une mono-chimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed) chez des patients préalablement traités par chimiothérapie (doublet de platine) et crizotinib.
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, ouverte, randomisée, stratifiée selon le statut de performance de l'OMS (0 versus 1-2) et selon la présence de métastases à l'examen (oui <i>versus</i> non), multicentrique, en groupes parallèles et comparatif versus la chimiothérapie (docétaxel ou pemetrexed).
Date et durée de l'étude	1^{ère} visite du 1^{er} patient : 28 juin 2013. Date de point (date de l'extraction des données) pour l'analyse de la survie sans progression (analyse finale du critère principal) : 26 janvier 2016. A cette date, les patients avaient une durée médiane de suivi de 15,3 mois. Date de fin de collecte des données pour l'analyse intermédiaire de la survie globale : 30 mai 2019. Fin prévue de l'étude : l'analyse finale de la survie globale lorsqu'environ 196 décès seront observés, prévue pour le 5 octobre 2022. Etude conduite dans 99 centres dans 20 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 16 patients (sur 231))
Principaux critères d'inclusion	- Patients atteints d'un CBNPC, confirmé histologiquement ou cytologiquement, ALK positif - CBNPC de stade IIIb ou IV - Patients âgés de 18 ans ou plus à la signature du consentement - Patients avec une espérance de vie supérieure à 12 semaines - Indice de performance de l'échelle de l'OMS compris entre 0 et 2 - Les patients devaient avoir déjà reçu une première ligne de traitement par crizotinib - Patients précédemment traités par un ou deux cycles de chimiothérapie pour le traitement du CBNPC avancé ou métastatique (incluant un doublet de chimiothérapie à base de platine) - Progression documentée à l'inclusion <i>*L'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion sont disponibles dans le rapport clinique de l'étude ASCEND-5 II</i>
Principaux critères de non-inclusion	- Hypersensibilité connue aux excipients - Hypersensibilité aux comparateurs (docétaxel, pémétrexed) - Présence de métastases cérébrales symptomatologiques, neurologiquement instables ou ayant nécessité une augmentation des doses de corticostéroïdes - Antécédent de méningite carcinomateuse - Antécédents de maladie interstitielle pulmonaire ou pneumopathie interstitielle, incluant une pneumopathie radique cliniquement significative - Antécédent de traitement par d'autres agents inhibiteurs d'ALK à l'essai ou approuvés, à l'exception du crizotinib - Administration d'un traitement anticancéreux systémique antérieur (y compris un traitement à l'essai) en plus du crizotinib et d'une ou deux lignes antérieures de

¹¹ Shaw AT et al Ceritinib versus chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules réorganisé par l'ALK ayant déjà reçu une chimiothérapie et du crizotinib (ASCEND-5): une phase 3 randomisée, contrôlée, en ouvert procès. Lancet Oncol. 2017 Juil; 18 (7): 874-886. doi: 10.1016 / S1470-2045 (17) 30339-X. En ligne du 9 juin 2017.

	chimiothérapie cytotoxique pour traiter le CBNPC localement avancé ou métastatique - Radiothérapie thoracique moins de 4 semaines avant l'inclusion - Chirurgie majeure moins de 4 semaines avant l'inclusion Présence ou historique de tumeurs malignes autres que le CBNPC diagnostiquées ou nécessitant un traitement dans les 3 années précédant l'inclusion <i>*L'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion sont disponibles dans le rapport clinique de l'étude ASCEND-5 II</i>
Schéma de l'étude	Les patients ont été randomisés dans les deux groupes de l'étude (cérétinib vs chimiothérapie) après confirmation de la progression de la maladie par un investigateur de l'étude. Le traitement par cérétinib ou chimiothérapie a été poursuivi jusqu'à la confirmation à l'aveugle d'une progression par le CEI selon les critères RECIST 1.1., ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable, d'une grossesse, l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux, un arrêt ou une pause du traitement décidé par le patient ou l'investigateur, une perte de vue, un décès ou la fin de l'étude décidée par le sponsor. Les patients de chaque groupe pour lesquels une progression de la maladie a été confirmée par le CEI pouvaient continuer leur traitement si un bénéfice était observé par l'investigateur. En outre, si une progression était confirmée par le CEI, les patients du groupe chimiothérapie pouvaient faire l'objet d'un cross over sur décision de l'investigateur et donc bénéficier du cérétinib. Deux phases de traitement ont été définies : - La phase de traitement où les patients étaient traités selon le groupe de traitement attribué à la randomisation - La phase d'extension de traitement pour les patients du groupe chimiothérapie ayant fait l'objet d'un cross-over

	<pre> graph TD Inclusion[Inclusion • Stage IIIB or IV NSCLC • ALK positive NSCLC • PD at enrollment • Prior Crizotinib (greater than one prior course of crizotinib will be allowed) • Prior chemotherapy (one or two prior regimens including platinum doublet)] --> Stratification[Stratification • WHO performance status (0 versus 1-2) • Brain metastases at enrollment] Stratification --> Randomization[Randomization 1:1] Randomization --> Arm1[Arm-1 (N=115) Ceritinib 750 mg (once daily fasted)] Randomization --> Arm2[Arm-2 (N=116) Chemotherapy (Investigator's choice) Pemetrexed 500 mg/m² iv every 21 days Or Docetaxel 75 mg/m² iv every 21 days] Arm1 --> TP1[Treatment phase] Arm2 --> TP2[Treatment phase] TP1 --> DP1[Disease progression BIRC-confirmed] TP2 --> DP2[Disease progression BIRC-confirmed] DP1 -- Optional --> Ext1[Ceritinib 750 mg Based on Investigator's discretion of clinical benefit Treatment Phase] DP2 -- Optional --> Ext2a[Chemotherapy Based on Investigator's discretion of clinical benefit Treatment Phase] DP2 -- Optional --> Ext2b[Ceritinib 750 mg Extension-treatment phase] </pre>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : <u>Groupe céritinib :</u> - céritinib, 750 mg/j à jeun, par voie orale, une fois par jour, en cycle continu de 21 jours. <u>Groupe chimiothérapie :</u> - pemetrexed 500 mg/m², par voie intraveineuse pendant 10 minutes tous les 21 jours - docétaxel, 75 mg/m², par voie intraveineuse pendant 1 heure tous les 21 jours.
Critère de jugement principal	La survie sans progression (SSP) d'après l'évaluation du comité d'évaluation indépendant (CEI) a été définie par le délai entre la randomisation et la date de première progression radiologique, selon les critères RECIST 1.1, ou le décès toutes causes documentées par le CEI. Elle a été évaluée après documentation de 161 événements et après au moins 12 semaines de suivi de chaque patient randomisé, sauf interruption précoce.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement hiérarchisé :</u> - La survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes confondues, était mesurée uniquement si la différence de SSP était statistiquement significative entre les deux groupes de l'étude et en faveur du groupe céritinib. <u>Critères de jugements secondaires pour :</u> - l'évaluation de l'activité antitumorale du céritinib versus la chimiothérapie : - o Taux de réponse objectif (TRO), défini comme la proportion de patients avec une réponse confirmée : réponse complète ou réponse partielle - o Durée de la réponse (DR), défini parmi les patients ayant eu une réponse complète ou partielle est le délai entre l'observation d'une première réponse et la date de progression de la maladie ou décès toutes causes

	○ Taux de contrôle de la maladie (TCM), défini comme la proportion de patients ayant une réponse confirmée ou une absence de progression Ces critères ont été évalués par les investigateurs de l'étude et à l'aveugle par CEI selon les critères RECIST 1.1. - l'évaluation de l'activité antitumorale du céritinib versus chimiothérapie : ○ SSP d'après l'évaluation des investigateurs selon les critères RECIST 1.1. - l'évaluation du profil de tolérance du céritinib versus la chimiothérapie - l'évaluation de l'effet du céritinib versus chimiothérapie sur la qualité de vie des patients concernant ○ les symptômes relatifs à la maladie ○ l'efficacité ○ la qualité de vie relative à l'état de santé L'évaluation des de la qualité de vie des patients a été réalisée à l'aide des questionnaires LCSS, QLQ-C30, QLQ-LC13 et EuroQol-5D (EQ-5D)
Taille de l'échantillon	Le nombre de patients nécessaires pour cette étude était de 236 patients, randomisés (1 :1) entre le groupe céritinib et chimiothérapie. Afin de mettre en évidence une réduction d'au moins 40% de la progression de la maladie (HR = 0,60) chez le groupe de patient recevant céritinib <i>versus</i> le groupe contrôle et sachant que la valeur attendue de la médiane de la survie sans progression dans ce dernier groupe est de 3 mois, il a été calculé qu'avec une puissance à 90% et un risque alpha uni-latéral à 2,5%, le nombre d'événements de progression nécessaire était de 161.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Type d'analyse</u> <u>Population d'analyse</u> : ensemble des patients randomisés. Conformément à l'analyse en intention de traiter, les résultats étaient analysés selon le traitement et la stratification assignée à l'inclusion. - <u>Population de tolérance</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Les patients ont été classés en fonction du traitement qu'ils ont reçu : ○ traitement prévu : si les patients le recevaient au moins une fois ○ le premier traitement reçu : lorsque le traitement prévu n'a jamais été reçu - <u>Analyse en cross over</u> : patients randomisés dans le groupe chimiothérapie et ayant changé de traitement pendant l'étude afin d'être traités par céritinib. Ce groupe d'analyse a été utilisé pour les données de tolérance collectées après changement de groupe dans la phase d'extension de l'étude. <u>Analyse du critère de jugement principal</u> : L'analyse de la SSP d'après l'évaluation du CEI a été réalisée selon le groupe de traitement à l'inclusion et les strates de randomisation, soit en intention de traiter. Elle a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (KM) et testée en utilisant le test du log-rank stratifié (stratification selon les facteurs de stratification de la randomisation). Une régression de cox stratifiée sur l'indice de performance de l'échelle de l'OMS (0 vs 1-2) et de la présence de métastases cérébrales a été utilisé pour estimer le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%). <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> : - <u>Critères relatifs à l'efficacité</u> Les critères de jugement secondaires relatifs à l'efficacité ont été analysés sur la population d'étude.

Les distributions de la SG, de la SSP selon les investigateurs et de la durée de la réponse ont été estimés en utilisant la KM. Une médiane et un IC95% ont également été établis pour l'ensemble de ces critères. Une régression de cox stratifiée sur l'indice de performance de l'échelle de l'OMS (0 vs 1-2) et de la présence de métastases cérébrales a été utilisée pour déterminer le HR et son IC95%. La comparaison entre les deux groupes a été réalisée en utilisant un test log-rank stratifié unilatéral, avec un risque α de significativité égal à 2,5%.

Le délai d'apparition des premiers symptômes a été estimé en utilisant une méthode de KM. Ce délai d'apparition a été mesuré en utilisant un critère composite comprenant douleur, toux et dyspnée pour chaque groupe de l'étude. Le délai médian a été présenté pour chaque groupe de traitement. Une régression de cox stratifiée a été utilisée pour déterminer l'HR et son IC95%.

En ce qui concerne la SG, la multiplicité des analyses a été gérée en utilisant des valeurs critiques calculées en utilisant la méthode de Lan-DeMets (limite de type O'Brien-Fleming).

Pour la première analyse intermédiaire la limite d'efficacité retenue était de 2,967 (Z-scale) correspondant à un $p = 0,0015$.

Pour la seconde analyse intermédiaire la limite d'efficacité retenue était de 2,154 (Z-scale) correspondant à un $p = 0,00156$.

- Critères d'évaluation de la qualité de vie

Un modèle à effet mixte pour les mesures répétées a été utilisé pour comparer les changements de qualité de vie entre les deux groupes de traitement.

Une analyse descriptive a été réalisée pour chaque questionnaire.

- Critères d'évaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance a été réalisée sur la population de tolérance. Les EI ont été décrits selon le système classe organe (SOC) et preferred term (PT). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction de la zone géographique du centre, l'âge des patients, le genre, la race et la présence ou non de métastases cérébrales.

Argumentaires sur les choix méthodologiques :

La prise en charge thérapeutique du CBNPC, classiquement basée sur la chimiothérapie, a été modifiée par l'identification de cibles moléculaires. Dans le CBNPC ALK+, le crizotinib a été le premier inhibiteur ALK disponible, initialement approuvé chez les patients prétraités par chimiothérapie. Après progression sous crizotinib, les alternatives thérapeutiques étaient à l'époque constituées de chimiothérapies, notamment pémétréxed (s'il n'avait pas déjà été utilisé en association en 1^{ère} ligne) ou docétaxel.

De ce fait, le ZYKADIA (cérétinib), qui a été le deuxième inhibiteur ALK disponible, avait été comparé dans l'étude ASCEND-5 au traitement standard de l'époque après échappement sous crizotinib, c'est-à-dire le pémétréxed ou le docétaxel.

Résultats :

► Effectifs

A la fin de la période d'inclusion en novembre 2015, 231 patients ont été randomisés et intégrés dans la population finale de l'étude, 115 dans le groupe cérétinib et 116 dans le groupe chimiothérapie. La population de tolérance incluait 228 patients. En effet, 3 patients ont été exclus de cette population car ils avaient été randomisés dans le groupe chimiothérapie et n'avaient pas été traités.

Concernant la répartition des patients dans le groupe chimiothérapie (N=116), 40 patients ont été traités par pémétréxed, 73 par docétaxel et 3 n'ont pas été traités. De plus, parmi ces 116 patients, 79 patients ont fait l'objet d'un cross-over, 78 patients ont bénéficié d'un traitement par cérétinib dans la phase d'extension de traitement et un patient est décédé avant.

Le 30 mai 2019, date de fin de collecte des données pour cette analyse intermédiaire, 3 patients (2,6%) du groupe céritinib et 2 patients (1,7%) du groupe chimiothérapie étaient toujours traités par le traitement initié à la randomisation. En revanche, 91 patients (79,1%) du groupe céritinib et 20 patients (17,2%) du groupe chimiothérapie étaient sortis de la phase de traitement et entrés dans la phase de suivi de la survie post-traitement. Les raisons principales d'arrêt de traitement dans la phase de traitement et la phase d'extension de traitement étaient la progression de la maladie dans les deux groupes à l'étude (Tableau).

Enfin, à la date de fin de collecte de données pour cette analyse intermédiaire, 170 patients étaient décédés.

Tableau 1. ASCEND-5 – Description des groupes de l'étude

	Céritinib N=115	Chimiothérapie N=116	Population d'étude N=231
Patients randomisés, n(%)			
Non traités	0 (0,0)	3 (2,6)	3 (1,3)
Traités	115 (100,0)	113 (97,4)	228 (98,7)
Phase de traitement, n(%)			
En cours ¹	3 (2,6)	2 (1,7)	5 (2,2)
Arrêt de la phase de traitement	112 (97,4)	114 (98,3)	226 (97,8)
Entrée dans la phase d'extension de traitement	0	76 (65,5)	76 (32,9)
Entrée dans la phase de suivi post-traitement	9 (7,8)	8 (6,9)	17 (7,4)
Entrée dans la phase de suivi de la survie	91 (79,1)	20 (17,2)	111 (48,1)
Arrêt de l'étude	12 (10,4)	10 (8,6)	22 (9,5)
Raison principale d'arrêt du traitement			
Effet indésirable	7 (6,1)	9 (7,8)	16 (6,9)
Décès	9 (7,8)	5 (4,3)	14 (6,1)
Décision médicale	6 (5,2)	5 (4,3)	11 (4,8)
Grossesse	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)
Progression de la maladie	79 (68,7)	86 (74,1)	165 (71,4)
Décision du patient	10 (8,7)	8 (6,9)	18 (7,8)
Phase de suivi post-traitement, n(%)			
En cours	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Arrêtée	8 (7,0)	7 (6,0)	15 (6,5)
Phase d'extension de traitement², n(%)			
En cours	0	2 (1,7)	-
Arrêtée	0	77 (66,4)	-

¹à la date du 30 mai 2019 ; ²la phase d'extension de traitement ne concerne que les patients du groupe chimiothérapie et ayant fait l'objet d'un changement de traitement par céritinib dans le cadre du cross-over, pourcentage basé sur N

Source : table 10-1 du CSR ASCEND-5 II

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 54 ans et 77,1% des patients avaient moins de 65 ans. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes à l'exception des patients qui étaient caucasiens (70,4% dans le groupe du céritinib versus 58,6% dans celui de la chimiothérapie) et ex-fumeurs (34% dans le groupe du céritinib versus 44% dans celui de la chimiothérapie). De plus, 46,3% des patients inclus avaient un score de 0 dans l'échelle de performance de l'OMS, 53,7% un score de 1-2 (Tableau 2). **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

A l'inclusion, excepté un patient dans chaque groupe, les patients inclus avaient un CBNPC de stade IV. A l'exception de deux patients, tous les patients avaient un CBNPC métastatique lors de l'inclusion dans l'étude. Les métastases les plus fréquentes étaient les métastases pulmonaires (100% vs 99,1%), cérébrales (56,5% vs 59,5%), osseuses (53,9% vs 50,9%) et les métastases des ganglions lymphatiques (51,3% vs 53,4%) respectivement dans le groupe céritinib *versus* le groupe chimiothérapie.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ASCEND-5 (A2303)

	Céritinib N=115	Chimiothérapie N=116	Population d'étude N=231
Age (années)			
N			
Moyenne (s ¹)	53,1 (11,96)	54,4 (11,61)	53,7 (11,78)
Médiane [min ; max]	54,0 [30 ; 77]	54,0 [28 ; 84]	54,0 [28 ; 84]
Catégorie d'âge, n(%)			
<65 ans	89 (77,4)	89 (76,7)	178 (77,1)
≥ 65 ans	26 (22,6)	27 (23,3)	53 (22,9)
Sexe, n(%)			
Femmes	68 (59,1)	61 (52,6)	129 (55,8)
Hommes	47 (40,9)	55 (47,4)	102 (44,2)
Origine ethnique, n(%)			
Asiatique	30 (26,1)	38 (32,8)	68 (29,4)
Africaine	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)
Caucasienne	81 (70,4)	68 (58,6)	149 (64,5)
Autre	2 (1,7)	4 (3,4)	6 (2,6)
Inconnue	2 (1,7)	5 (4,3)	7 (3,0)
Stade du cancer, n(%)			
IIIb	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
IV	114 (99,1)	114 (98,3)	228 (98,7)
IVb	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)
Indice de performance de l'OMS, n (%)			
0	55 (47,8)	51 (44,0)	106 (45,9)
1	51 (44,3)	60 (51,7)	111 (48,1)
2	9 (7,8)	5 (4,3)	14 (6,1)
Métastases cérébrales, n(%)			
Présence	65 (56,5)	69 (59,5)	134 (58,0)
Absence	50 (43,5)	47 (40,5)	97 (42,0)
Statut tabagique, n(%)			
Fumeur	4 (3,5)	1 (0,9)	5 (2,2)
Ancien fumeur	39 (33,9)	51 (44,0)	90 (39,0)
Non-fumeur	71 (61,7)	61 (52,6)	132 (57,1)
Inconnu	1 (0,9)	3 (2,6)	4 (1,7)

► Description des traitements (hors traitements d'étude) après l'inclusion

▪ Traitements concomitants après l'inclusion

Un traitement concomitant a été instauré après le début de l'étude pour 113 patients (98,3%) du groupe céritinib et 112 (99,1%) du groupe chimiothérapie. L'utilisation de médicaments antisécrétoires était plus importante dans le groupe céritinib (36,5%) comparativement au groupe chimiothérapie (8,0%). En revanche, cette tendance était inversée pour les corticostéroïdes (52,2% vs 76,1%), les glucocorticoïdes (60,0% vs 79,6%) et les facteurs de croissance hématopoïétique (0 % vs 26,5%), respectivement dans les groupes céritinib vs chimiothérapie. De plus, 25 patients (21,7%) du groupe céritinib et 15 patients (13,3%) du groupe chimiothérapie ont été exposés à des traitements connus pour allonger l'intervalle QT, tels que le dompéridone (9,6% vs 2,7%), l'halopéridol (8,7% vs 0,9%) et la clarithromycine (3,5% vs 4,4%), dans les groupes respectivement céritinib vs chimiothérapie.

▪ Traitements après l'arrêt du traitement à l'étude

Dans le groupe céritinib, 67 patients (58,3%) ont reçu au moins un traitement anticancéreux après l'arrêt du céritinib. Parmi ces patients, 22 (19,1%) ont reçu 2 lignes et plus de traitements ultérieurs. L'alectinib, utilisé par 25 patients (21,7%), était l'anticancéreux le plus utilisé post-céritinib. Le délai médian de passage à un nouvel antinéoplasique était de 16,7 mois. Enfin, 3 patients du groupe céritinib ont subi une chirurgie et 5 une radiothérapie après l'arrêt du céritinib.

Dans le groupe chimiothérapie, 93 patients (80,2%) ont reçu au moins une thérapie anticancéreuse après l'arrêt de la chimiothérapie. Le céritinib, utilisé par 88 patients (75,9%), issu du cross-over, était l'anticancéreux le plus utilisé post-chimiothérapie. Le délai médian avant le passage à un nouvel antinéoplasique était de 3,4 mois. Enfin, 5 patients du groupe chimiothérapie ont subi une chirurgie et 5 une radiothérapie après l'arrêt de la chimiothérapie.

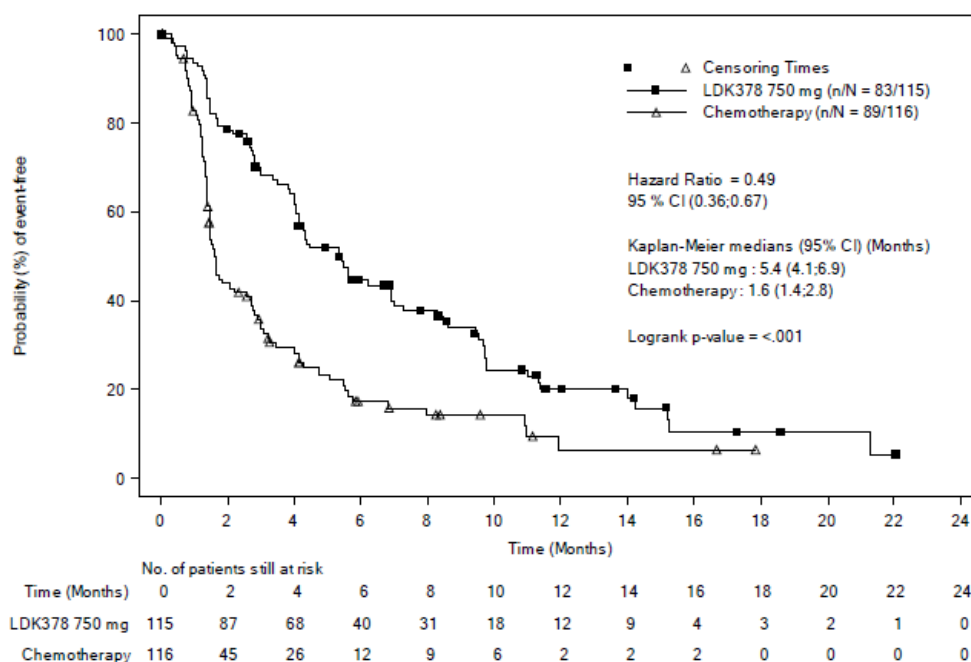
► Critères de jugement principal (évalué par le comité d'évaluation indépendant) en population ITT

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant une supériorité sur la SSP évaluée par le CEI :

- Dans cette étude, 83 événements de SSP ont été mesurés dans le groupe traité par céritinib versus 89 événements dans le groupe traité par la chimiothérapie à la date de l'analyse du 26/01/2016.

La médiane de survie sans progression a été de 5,4 mois dans le groupe traité par céritinib et de 1,6 mois dans le groupe traité par chimiothérapie. Soit un gain absolu de 3,8 mois en faveur du groupe traité par céritinib (HR = 0,49, IC95% [0,36 ; 0,67], $p < 0,001$).

Figure 1 : Survie sans progression d'après l'évaluation du comité indépendant d'évaluation



Source figure 11-1 du CSR ASCEND-5 II

Tableau 3. Résultats d'efficacité du critère de jugement principal (survie sans progression) de l'étude ASCEND-5 (A2303)

	Groupe céritinib 750 mg (N =115)	Groupe chimiothérapie (N =116)
Durée de suivi	16,5	
Médiane (mois) (min – max)	(2,8 – 30 ,9)	
SSP selon le CEI		
Nombre d'événements, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Médiane, mois (IC à 95%)	5,4 (4,1 ; 6,9)	1,6 (1,4 ; 2,8)
HR (IC à 95%)	0,49 (0,36 ; 0,67)	
Valeur de p	< 0,001	

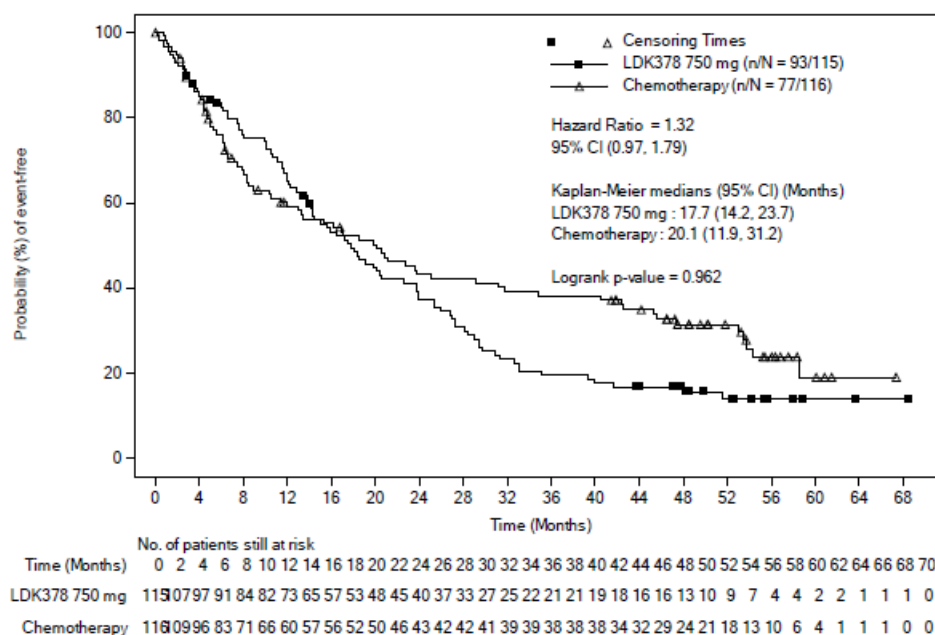
► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Survie globale :

A la date de fin de collecte des données (30 mai 2019) pour cette analyse intermédiaire de la SG, le suivi médian pour la SG était de 15,87 mois pour le groupe céritinib et 13,39 mois pour le groupe chimiothérapie.

La SG médiane était de 17,7 mois dans le groupe céritinib et 20,1 mois dans le groupe chimiothérapie. Aucune différence statistique entre les deux groupes n'a été mise en évidence concernant la SG (HR = 1,32 ; IC95% [0,97 ; 1,79] ; p=NS) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Figure 2 : ASCEND-5 (Etude A2303) – Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale du groupe recevant le traitement



Source : Figure 11-2 du CSR ASCEND-5 II

Tableau 4. Résultats d'efficacité des critères de jugements secondaires de l'étude ASCEND-5 (A2303)

	Groupe céritinib 750 mg (N =115)	Groupe chimiothérapie (N =116)
Survie globale		
Nombre d'événements, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Médiane, mois (IC à 95%)	17,7 (14,2 ; 23,7)	20,1 (11,9 ; 32,1)
HR (IC à 95%)	1,32 (0,97 ; 1,79)	
Valeur de p	0,962	

► Critères de jugement secondaires exploratoires

La survie globale n'étant pas statistiquement significative, les autres critères secondaires sont purement exploratoires et ne sont pas démonstratifs. Ils sont cités ci-après à titre informatif :

- La survie sans progression selon l'investigateur a été de 6,2 mois dans le groupe de céritinib et de 1,6 mois dans le groupe de la chimiothérapie.
- Le taux de réponse selon l'évaluation du comité d'évaluation indépendant a été de 40,9% dans le groupe de céritinib et de 6,9% dans le groupe de la chimiothérapie.
- La durée médiane de la réponse selon le comité d'évaluation indépendant a été estimée à 7,6 mois dans le groupe céritinib et 10,4 mois dans le groupe de la chimiothérapie. Selon les investigateurs la durée médiane de la réponse a été de 6,7 mois dans le groupe de céritinib et de 4,3 mois dans le groupe de la chimiothérapie.

8.1.3 Etude ASCEND-7 : données d'efficacité chez les patients avec métastases cérébrales (CLDK378A2205)^{8, 189}

Référence	ASCEND-7
Clinicaltrials.gov	CLDK378A2205
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du céritinib chez les patients atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK positif et ayant des métastases cérébrales et/ou carcinome leptoméningé.
Type de l'étude	Etude de phase 2, en ouvert, à 5 groupes stratifiés selon l'impact d'une irradiation cérébrale antérieure et/ou d'une exposition antérieure aux inhibiteurs d'ALK (crizotinib), multicentrique. Les groupes étaient les suivants : - Groupe 1 : Patients avec des métastases cérébrales, sans signe de carcinome leptoméningé ayant fait l'objet dans le passé d'une irradiation cérébrale et d'un traitement par inhibiteurs d'ALK - Groupe 2 : Patients avec des métastases cérébrales, sans signe de carcinome leptoméningé, précédemment traité par inhibiteurs d'ALK et n'ayant pas fait l'objet d'une irradiation cérébrale antérieure - Groupe 3 : Patients avec des métastases cérébrales, sans signe de carcinome leptoméningé, ayant fait l'objet d'une irradiation cérébrale et sans antécédent de traitement par inhibiteurs d'ALK. - Groupe 4 : Patients avec des métastases cérébrales, sans signe de carcinome leptoméningé, sans antécédent d'irradiation cérébrale ou de traitement par inhibiteurs d'ALK. - Groupe 5 : Patients avec des signes de carcinome leptoméningé avec ou sans signes de lésions actives.
Date et durée de l'étude	1^{ère} visite du premier patient : 1^{er} avril 2015 Dernière visite du dernier patient : 6 février 2019 Etude conduite dans 45 centres dans 17 pays, dont 5 centres en France
Schéma de l'étude	Key inclusion criteria - ALK+ (FISH) NSCLC^a - Active (measurable or non-measurable) metastases to the brain^b and/or leptomeningeal carcinomatosis^c ≥1 extracranial measurable lesion using RECIST v1.1. - WHO performance status 0-2 Arms and Patient Counts: - Arm 1 (N=42): prior brain radiotherapy and prior ALKi^d - Arm 2 (N=40): no prior brain radiotherapy and prior ALKi^d - Arm 3 (N=12): prior brain radiotherapy and no prior ALKi - Arm 4 (N=44): no prior brain radiotherapy and no prior ALKi - Arm 5 (N=18): leptomeningeal carcinomatosis with or without active metastases^d Endpoints (Arm 5) Investigator assessed whole body ORR, Investigator assessed whole body DCR, Intracranial and extracranial ORR, DCR, TTR, and DOR; whole body TTR, DOR, and PFS; OS, safety, PK ^aaccording to 7th edition of the American Joint Committee on Cancer ^bLesion free of local treatment (stereotactic or WBRT) or lesions in unequivocal progression after radiotherapy ^cDiagnosis requires either documentation of the presence of malignant cells detected at the cytological examination of CSF or serious suspicion of LC supported by imaging findings ^dPrevious treatment with ALKi other than crizotinib was not allowed
Traitements étudiés	L'ensemble des patients inclus dans l'étude ont reçu un traitement par céritinib, 750mg par jour.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO) défini comme la proportion des patients ayant une meilleure réponse globale confirmée selon l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.
Critères de jugement secondaires	Taux de contrôle de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur d'après les critères RECIST 1.1 Réponse tumorale intracrânienne selon l'évaluation du CEI d'évaluation et celle des investigateurs évaluée par : - le taux de réponse global intracrânien - le taux de contrôle intracrânien de la maladie

	- le délai de réponse intracrânien - la durée de réponse intracrânienne Réponse tumorale extra crânienne selon l'évaluation du CEI et des investigateurs évaluée par : - le taux de réponse global extra crânien - le taux de contrôle extra crânien de la maladie - le délai de réponse extra crânien - la durée de réponse extra crânienne. Réponse tumorale du corps entier évaluée par - le taux de réponse globale selon le CEI - le taux de contrôle de la maladie selon le CEI - le délai de réponse tumorale selon l'évaluation du CEI et les investigateurs , - la durée de réponse selon l'évaluation du CEI et les investigateurs - la SSP selon l'évaluation du CEI et des investigateurs. Survie globale Effets indésirables Caractéristiques pharmacocinétique : Cmin, Cmax
--	---

Résultats

Effectifs

Tous les patients du groupe 1 (avant irradiation cérébrale / avant inhibiteurs d'ALK), la plupart des patients du groupe 2 (pas de radiation cérébrale / avant inhibiteurs d'ALK, 97,5%) et du groupe 5 (88,9%) avaient déjà reçu du crizotinib. La majorité des patients inclus dans l'ensemble d'ASCEND-7 avait déjà reçu une chimiothérapie.

Critères de jugement principal

Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO) au niveau du corps entier selon l'évaluation des investigateurs.

Les TRO corps entier des patients n'ayant pas été exposés à un traitement par inhibiteurs d'ALK (groupes 4 et 3) sont plus importants que ceux des patients ayant été précédemment exposés (groupes 1 et 2) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Pour rappel, les patients des groupes 2 et 4 n'ont pas d'antécédent d'irradiation cérébrale contrairement aux patients des groupes 1 et 3. Ces résultats ont donc suggéré que la radiothérapie cérébrale antérieure n'a pas influencé le TRO corps entier.

Tableau 1. ASCEND-7 – Description du taux de réponse

	Groupe 1 (n=42)	Groupe 2 (n=40)	Groupe 3 (n=12)	Groupe 4 (n=44)	Groupe 5 (n=18)
Taux de réponse objective corps entier – TRO (%)	35,7	30,0	50,0	59,1	16,7
IC 95%	[21,6 ; 52,0]	[16,6 ; 46,5]	[21,1 ; 78,9]	[43,2 ; 73,7]	[3,6 ; 41,4]

Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires ont été notamment :

- Le taux de contrôle de la maladie corps entier selon l'évaluation de l'investigateur était de 71,8% pour l'ensemble des patients inclus. Le taux de contrôle de la maladie était relativement important dans tous les groupes de l'étude sans réel impact d'un antécédent de traitement par inhibiteurs d'ALK ou d'irradiation cérébrale.
- La SSP médiane était de 6,9 mois chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur ALK (groupes 1 + 2) et de 9,1 mois chez les patients sans exposition préalable à un inhibiteur d'ALK (groupes 3 + 4). La SSP médiane était similaire avec ou sans radiothérapie cérébrale antérieure. Chez les patients avec méningite carcinomateuse (groupe 5), la SSP médiane était de 5,2 mois.

- Les données de la SG n'étaient pas matures. La SG médiane était de 28,5 mois dans la population totale, de 24,0 mois dans le groupe 1 et non estimable dans les groupes 2 à 4. Chez les patients avec méningite carcinomateuse (groupe 5), la SG médiane était de 7,2 mois

8.1.4 Etude ASCEND-9¹⁰

Référence	ASCEND-9
Clinicaltrials.gov	NCT02450903
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'activité du céritinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK positif et ayant progressé après un traitement par alectinib.
Type de l'étude	Etude de phase 2, multicentrique, en ouvert conduite dans 9 centres japonais.
Date et durée de l'étude	1 ^{ère} visite du premier patient : 1 ^{er} avril 2015 Dernière visite du dernier patient : 6 février 2019 Etude conduite dans 45 centres dans 17 pays, dont 5 centres en France
Traitements étudiés	L'ensemble des patients inclus ont été traités avec 750 mg de céritinib par jour.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle) défini comme la proportion des patients ayant une meilleure réponse globale confirmée selon l'évaluation de l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.
Critères de jugement secondaires	Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse globale (réponse complète, réponse partielle et maladie stable) selon l'évaluation de l'investigateur d'après les critères RECIST 1.1.
	Délai de réponse défini comme le délai entre l'initiation du traitement par céritinib et la date documentée de réponse complète ou partielle chez les patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée.
	Durée de réponse selon l'évaluation des investigateurs définie comme la durée entre la première réponse complète ou partielle documentée et la date de progression ou de décès chez les patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée.
	<u>Autres critères de jugement secondaires :</u>
	Survie sans progression, selon l'évaluation de l'investigateur, définie comme le délai entre l'initiation du traitement à l'étude et la date documentée de progression ou décès toutes causes
	Survie globale, selon l'évaluation de l'investigateur, définie comme le délai entre l'initiation du traitement à l'étude et la date de décès toutes causes.
	Taux de réponse intracrânien, selon l'évaluation de l'investigateur, défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse globale cérébrale (réponse complète, réponse partielle) basée sur les nouvelles lésions cérébrales ciblées et non ciblées chez les patients ayant des métastases cérébrales à l'inclusion.
	Tolérance du céritinib

Argumentaires sur les choix méthodologiques :

Le calendrier de mise en œuvre de l'étude ASCEND-9 a débuté en 2015 et il ne permettait pas d'inclure des patients français ou européens. Étant donné sa réalisation en population japonaise, les résultats d'ASCEND-9 présentent des limites de transposabilité à la population française. Toutefois, cette étude est la première étude de l'activité et la tolérance du céritinib chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+ ayant progressé après un traitement par alectinib.

Résultats :

Dans cette étude de phase II, 20 patients ont été inclus entre août 2015 et mars 2017. Tous les patients avaient reçu de l'alectinib, 13 (65%) avaient également reçu une chimiothérapie à base de doublet de sels de platine, et 4 (20%) avaient reçu du crizotinib. La durée médiane de suivi était de 11,6 mois.

Le critère principal de jugement était le taux de réponse objective évalué par l'investigateur et était de 25% (IC95% [8,7 ; 49,1]).

Les résultats des critères de jugement secondaires étaient notamment :

- Le taux de contrôle de la maladie était de 70,0% avec une durée de réponse médiane de 6,3 mois.
- La médiane de survie sans progression était de 3,7 mois.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ASCEND-5 à l'aide de 5 questionnaires : EORTC, QLQ-C30, QLQLC13, le LCSS et le EQ-5D-5L.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude, de plus, l'étude a été réalisée en ouvert. De ce fait aucun des résultats de qualité de vie ne peut être interprétés sans biais majeurs.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données d'ASCEND-1 et d'ASCEND-2 de l'avis CT du 07/10/2015¹

« A partir des données groupées principalement des études de phase I (ASCEND-1) et II (ASCEND2), on note que les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sous céritinib ont été :

- des événements gastro-intestinaux (jusqu'à 80% des patients) généralement de faible sévérité (seulement 5% de diarrhées et de nausées de grades 3-4) avec moins de 2% des patients ayant présenté un EIG et moins de 1% ayant arrêté le traitement pour ce type EI. Ces EI ont conduit à une réduction de la dose ou une interruption temporaire de céritinib chez environ 1/3 des patients.
- une augmentation des ALAT, ASAT et GGT (jusqu'à 40% des patients) associée à des événements d'hépatotoxicité retrouvés chez 53,1% des patients. Les événements graves ont été notés chez 2,3% des patients concernés,
- des troubles généraux tels que fièvre, fatigue et asthénie, retrouvés chez environ 1/3 des patients mais de sévérité limitée dans la majorité des cas (5,5% de fatigue de grades 3-4).

D'autres EI considérés comme des effets de classe des inhibiteurs des tyrosines kinases d'ALK outre les hépatotoxicités, font l'objet d'un suivi de tolérance particulier. Il s'agit des :

- pneumopathies, qui étaient globalement peu fréquentes (3,4% des patients), mais graves dans plus de la moitié des cas, et fréquemment jugées liées au traitement,
- prolongations de l'intervalle QT, retrouvées chez moins de 10% et de niveau de sévérité faible dans la majorité des cas,
- hyperglycémies, rapportées par environ 1 patient sur 10, mais considérées comme grave chez 2,5% des patients, et également rarement jugées liées au traitement,
- bradycardies, rapportées par environ 1 patient sur 10, non grave et asymptomatique ».

8.3.1.2 Etude ASCEND-2 résultats actualisés

Avec un suivi additionnel de 25 mois, les nouvelles données de tolérance du céritinib ont conforté son profil de tolérance qui demeure inchangé par rapport à l'analyse initiale (*cut-off* du 26 février 2014 ; avis de CT 07/10/2015¹).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés pendant l'étude ASCEND-2 sont restés :

- des événements gastro-intestinaux (diarrhées et nausées) et hépatiques (augmentation des ALAT, ASAT et GGT associée à des événements d'hépatotoxicité retrouvés chez 57,1% des patients),
- des troubles généraux tels que perte d'appétit, fièvre, fatigue et asthénie, retrouvés chez environ 72% des patients.

8.3.1.3 Etude ASCEND-5

Les événements indésirables rapportés dans l'étude ASCEND-5 ont conforté le profil de tolérance observé dans les études ASCEND-1 et ASCEND-2 (présentées ci-dessus).

A la date de fin de collecte des données pour cette analyse (30 mai 2019), la durée médiane d'exposition au traitement était plus importante dans le groupe céritinib que dans le groupe chimiothérapie. Parmi les patients du groupe céritinib, 61 avaient été exposés 33 semaines et plus à leur traitement. En revanche, dans le groupe chimiothérapie seuls 12 patients (10,6%) avaient été exposés 33 semaines et plus à leur traitement.

Parmi les 91 patients du groupe céritinib ayant eu une progression confirmée par le CEI, 71 ont continué le traitement par céritinib, entraînant une prolongation médiane de l'exposition de 11,6 semaines. De la même manière, parmi les 86 patients du groupe chimiothérapie ayant fait l'objet d'une progression de confirmation par le CEI, 14 ont continué le traitement entraînant une prolongation médiane de l'exposition de 2,4 semaines.

Des EI suspectés d'être liés aux traitements à l'étude ont été rapportés pour 95,7% des patients du groupe céritinib et 78,8% des patients du groupe chimiothérapie.

En ce qui concerne les événements indésirables les plus fréquents :

Les événements indésirables rapportés pour plus de 20% des patients suspectés d'être liés au céritinib étaient les diarrhées (65,2%), les nausées (60,9%), les vomissements (48,7%), l'augmentation des alanine aminotransférases (ALAT ; 44,3%), l'augmentation des aspartate aminotransférase (ASAT ; 37,4%), la réduction de l'appétit (33,0%). La fatigue (23,9%) était l'EI suspecté d'être lié au traitement le plus rapporté dans le groupe chimiothérapie.

En ce qui concerne les événements indésirables graves :

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés pour 57 patients (49,6%) du groupe céritinib et 36 (31,9%) du groupe chimiothérapie.

Dans le groupe céritinib, les EIG les plus fréquemment rapportés (plus de 2% des patients) étaient dyspnée (7,8%), nausées (7,0%), altération de l'état général (6,1%), vomissements (6,1%), pneumonie (5,2%), épanchements pleuraux (4,3%), épanchements péricardiques et fièvre (respectivement 3,5%), troubles respiratoires et fatigue (respectivement 2,5%).

Dans le groupe chimiothérapie, les EIG les plus fréquemment rapportés étaient la dyspnée (4,4%), pneumonie et asthénie (respectivement 2,7%).

Dans le groupe céritinib, 13,9% des EIG rapportés sont suspectés d'être liés au traitement. Dans le groupe chimiothérapie, 10,6% des EIG déclarés sont suspectés d'être liés au traitement.

En ce qui concerne les événements indésirables de grades 3-4 :

Des EI de grade 3 ou 4 suspectés d'être liés aux thérapies à l'étude ont été rapportés pour 60,9% des patients dans le groupe céritinib et 35,4% dans le groupe chimiothérapie.

Parmi ces EI, l'augmentation des ALAT (23,5%), des gamma-glutamyltranspeptidase (γGT) et des ASAT (15,7%) dans le groupe céritinib et la neutropénie (13,3%) dans le groupe chimiothérapie étaient les EI les plus fréquents (rapportés chez 10% et plus de patients).

En ce qui concerne les décès :

A la date de fin de collecte des données pour cette analyse, 93 (80,9%) patients du groupe céritinib et 75 (66,4%) patients du groupe chimiothérapie étaient décédés.

Parmi les patients du groupe céritinib, 86 patients sont décédés des suites de leur CBNPC et 7 du fait de comorbidités ou de facteurs liés à la progression de la maladie.

Parmi les patients du groupe chimiothérapie, 75 patients sont décédés des suites de leur CBNPC et 6 pour des raisons pour des raisons n'étant pas en lien avec leur maladie. Excepté un patient, ces décès n'étaient pas liés aux EI suspectés d'être liés au traitement à l'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de ZYKADIA (céritinib) version 15.0 (datée du 21 janvier 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7. Plan de Gestion des Risques - Risques et action mises en place dans le PGR

Risques importants identifiés	Hépatotoxicité
	Allongement du QT
	Maladie interstitielle pulmonaire / pneumopathie
	Hyperglycémie
	Toxicité gastro-intestinale (nausée, vomissement, diarrhée)
	Bradycardie
	Pancréatite
Risques potentiels importants	Risque chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (incluant le manque d'efficacité) *
Informations manquantes	Données de tolérance chez les femmes enceintes, chez les femmes en âge de procréer et pendant l'allaitement
	Données de tolérance les patients avec une insuffisance cardiaque sévère
	Données de tolérance chez les patients pédiatriques
	Données de tolérance à long terme

* checklist pour le suivi des patients rapportant des EI de type insuffisance hépatique ET rapportant également un dysfonctionnement hépatique en tant qu'antécédent médical

Les principaux changements du PGR survenus depuis 2014 sont résumés ci-dessous :

Selon les recommandations du PRAC les risques et informations manquantes suivants ont été retirés du PGR :

- les risques importants potentiels : utilisations concomitantes avec les inhibiteurs puissants et inducteurs du CYP3A ; utilisation concomitante du céritinib avec des agents réduisant l'acidité gastrique tels que les IPPs
- les informations manquantes : utilisation concomitante de céritinib avec les substrats du CYP3A, CYP2C9, CYP2A6, ou CYP2E1 et l'utilisation de ceritinib avec les médicament prolongeant l'intervalle QT ; les données de tolérance chez les patients insuffisants rénaux et les données de tolérance chez les patients âgés.

8.3.3 Données issues des PSUR

Sur la période du 29 avril 2014 au 28 Octobre 2019 aucun nouveau signal n'a été mis en évidence à partir des données des PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

Il n'y a pas de modifications supplémentaires du RCP susceptibles d'impacter les conditions d'inscription depuis la version du 6 juillet 2018 évaluée dans l'avis de la CT du 17 octobre 2018.

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Données d'ATU

Les données d'efficacité issues du rapport ATU examinées dans l'avis CT du 2015¹ couvraient la période du 2 novembre 2014 au 1^{er} mars 2015. Les nouvelles données fournies par le laboratoire ont été actualisées et couvrent la période du 12 mars 2013 au 5 septembre 2015 (analyse finale)¹². L'indication de l'ATU de cohorte était la suivante : « traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique chez des patients pré-traités par crizotinib ayant un réarrangement du gène ALK (ALK+), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours avec le céritinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ».

Les résultats d'efficacité sont présentés ci-dessous.

► Patients inclus

Au total, 242 patients ayant un CBNPC (228 patients avec CBNPC ALK+ et 13 patients avec CBNPC ROS1+) ont été traités dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte. Parmi ces patients, 193 (90,2%) patients ayant un CBNPC ALK+ sont suivis dans le cadre du PUT. Seules les données de ces patients sont présentées.

► Données d'efficacité et tolérance

Tous les patients inclus dans les ATU avaient été prétraités par crizotinib et ont reçu céritinib à la dose de 750 mg/j.

Parmi les 193 patients suivis dans le PUT, 149 patients ont eu une évaluation radiologique (investigateur) et avaient des données d'efficacité documentées disponibles au moment de l'analyse, 5,4% (8 patients) ont eu une réponse complète, 47,0% (70 patients) une réponse partielle et 22,8% (34 patients) une stabilisation de la maladie. Ainsi, le taux de réponse objective des patients évaluable issus des ATU était de 52,48%.

Au 5 septembre 2015, la durée médiane de traitement était de 3,9 mois pour l'ensemble de patients analysés (n=182), mais de 5,5 mois pour les 71 patients avec un suivi médian supérieur à 12 mois (maturité des données 77,5%).

Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 118 des patients dans l'ATU (56,7%), les plus fréquents étaient la diarrhée (22,1%) et la toxicité hépatique (19,7%).

08.5 Résumé & discussion

La réévaluation de ZYKADIA (céritinib) en traitement de 2^{ème} ligne et plus du CBNPC ALK+ au stade avancé repose principalement sur les nouvelles données d'une étude comparative ASCEND-5 *versus* une mono-chimiothérapie par docétaxel ou pemetrexed.

Il s'agit d'une étude de phase III (ASCEND-5) de supériorité, ouverte, randomisée, stratifiée selon le statut de performance de l'OMS (0 *versus* 1-2) et selon la présence de métastases à l'examen (oui *versus* non), multicentrique,

Un total de 231 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK+ ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib et par chimiothérapie (une ou deux lignes de traitement incluant un doublet de chimiothérapie base de platine) ont été inclus dans l'analyse en population ITT. Cent quinze (115) patients ont été randomisés dans le groupe de ZYKADIA (céritinib) et cent seize (116) ont été randomisés dans le groupe de la chimiothérapie (recevant soit du pemetrexed soit du docétaxel).

Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : l'âge médian était de 54,0 ans (intervalle : de 28 à 84 ans) ; 77,1% des patients avaient moins de 65 ans. La proportion de femmes

¹² Cadranel J, Cortot AB, Lena H, Mennecier B, Do P, Dansin E, et al. Real-life experience of ceritinib in crizotinib-pretreated ALK advanced non-small cell lung cancer patients. *ERJ Open Res* 2018;4:00058–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00058-2017>

était de 55,8%. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (97,0%) et n'avaient soit jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1%). Une proportion de 58,0% avaient des métastases cérébrales à l'inclusion.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La survie sans progression évaluée par un comité d'évaluation indépendant a été le critère de jugement principal (l'analyse finale a été réalisée le 26 janvier 2016).

La durée de suivi médiane était de 16,5 mois (de la randomisation jusqu'à la date d'analyse).

- La médiane de survie sans progression a été de 5,4 mois dans le groupe traité par céritinib et de 1,6 mois dans le groupe traité par chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,8 mois en faveur du groupe traité par céritinib (HR = 0,49, IC 95% [0,36 ; 0,67], $p < 0,001$).

Lors de cette analyse les données de la survie globale n'étaient pas matures. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale

Lors de la deuxième analyse intermédiaire du 30 mai 2019, la survie globale n'était pas statistiquement significative. Les autres critères secondaires sont purement exploratoires et ne sont pas démonstratifs. Les résultats sont présentés uniquement à titre informatif :

- La survie sans progression selon l'investigateur a été de 6,2 mois dans le groupe de céritinib et de 1,6 mois dans le groupe de la chimiothérapie.
- Le taux de réponse selon l'évaluation du comité d'évaluation indépendant a été de 40,9% dans le groupe de céritinib et de 6,9% dans le groupe de la chimiothérapie.
- La durée médiane de la réponse selon le comité d'évaluation indépendant a été estimée à 7,6 mois dans le groupe céritinib et 10,4 mois dans le groupe de la chimiothérapie. Selon les investigateurs la durée médiane de la réponse a été de 6,7 mois dans le groupe de céritinib et de 4,3 mois dans le groupe de la chimiothérapie.

En ce qui concerne la qualité de vie, son évaluation a fait partie des critères exploratoires et aucune conclusion ne peut en être retenue.

Sur le plan tolérance la principale toxicité relevée était d'ordre gastro-intestinal.

► Discussion

Le choix de la chimiothérapie comme traitement comparateur était pertinent lors de l'évaluation initiale du 07/10/2015¹³. Néanmoins l'arrivée de nombreux inhibiteurs de tyrosine kinase comme options thérapeutiques de prédilection tant en 1^{ère} ligne que 2^{ème} ligne et plus font que cette comparaison n'est plus représentative de la situation actuelle de la prise en charge. En effet, les antécédents de traitement des patients dans l'étude ASCEND-5 (échec à une chimiothérapie et à un ITK) ne sont pas superposables à ceux de la pratique actuelle (les patients sont traités uniquement par des ITK en 1^{ère} et 2^{ème} ligne Erreur ! Signet non défini., 13). De ce fait, la transposabilité des données de cette étude à la pratique actuelle n'est pas assurée.

Les données complémentaires de l'étude de phase II ASCEND-9 ayant évalué l'activité du céritinib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK positif et ayant progressé après un traitement par alectinib n'étant pas comparative et limitée à la population japonaise, ne permettent pas d'évaluer la place de céritinib vis-à-vis des nouveaux ITK.

Compte tenu des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZYKADIA (céritinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans cette indication.

En conséquence, ZYKADIA (céritinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

¹³ NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2020 – October 2, 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises du référentiel Auvergne Rhône-Alpes (Aura) en Oncologie thoracique de 2020, le traitement de 1^{ère} ligne repose préférentiellement sur l'alectinib ; le céritinib, le brigatinib et le crizotinib peuvent également être utilisés¹⁴.

En cas de progression, il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN circulant et/ou re-biopsie.

- En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant, ou le brigatinib, ou le céritinib, ou le lorlatinib.
- Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) non-utilisé jusqu'alors

En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pémétréxed +/- associé au bévacicumab.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) en 2018 (et erratum en janvier 2019)¹⁵, le traitement du CBPNC ALK+ consiste en :

- Une première ligne constituée d'une thérapie ciblée orale (ITK anti ALK) dont :
 - crizotinib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4],
 - céritinib [I, B; ESMO-MCBS v1.1, score: 4],
 - alectinib [I, A ; ESMO-MCBS v1.1, score: 4]
 - brigatinib [I, B; au moment des recommandations n'ayant pas encore l'AMM au niveau européen].
- En cas de progression sous une première ligne de traitement :
 - céritinib et alectinib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4],
 - chez les patients progressant après un traitement par céritinib ou alectinib, les ITK anti

ALK brigatinib ou lorlatinib sont une option [III, B], aussi la chimiothérapie à base de platine.

Les recommandations américaines du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) mises à jour en décembre 2020¹³] préconisent en première ligne :

- de préférence : alectinib ou brigatinib ou lorlatinib ;
- aussi recommandé : céritinib ;
- utile dans certaines situations : crizotinib.

En fonction du choix de la première ligne de traitement et de la nature de la progression (lente et symptomatique, apparition de métastases cérébrales, lésions systémiques isolées ou multiples) de la maladie, un switch vers un autre ITK anti-ALK est envisagé, incluant le lorlatinib.

Place de ZYKADIA (céritinib) dans la stratégie thérapeutique :

ZYKADIA (céritinib) pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib) et de 2^{ème} ligne et si non utilisé préalablement, en cas de sensibilité de la mutation à la molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ).

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2^{ème} génération (alectinib, céritinib, brigatinib, lorlatinib) en première ligne et/ou en deuxième ligne ainsi que du fait du manque de données spécifiques chez les patients en échec à ces anti-ALK, la place de ZYKADIA (céritinib) reste à préciser dans cette situation.

¹⁴ Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 2020:73.

¹⁵ Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 2019;30:863–70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>.

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic.
- La spécialité ZYKADIA (cérétinib) est un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement d'ALK à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (cf :05 comparateur cliniquement pertinent).
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ou plus (cf rubrique 9 de l'avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence (altération ALK+),
 - du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié, du fait :
 - de l'absence de données randomisées versus les ITK indiqués à partir de la 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC ALK+ ;
 - de l'absence de transposabilité des données de l'étude fournie ASCEND-5 à la pratique clinique compte-tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique. Par conséquent il est l'impossible de quantifier un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles.
 - d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté,
- ZYKADIA (cérétinib) 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 ZYKADIA (cérétinib) reste important dans l'indication de l'AMM.

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 dans l'indication « ZYKADIA (cérétinib) 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 » et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte à la fois :

- une démonstration d'un gain en survie sans progression versus la chimiothérapie (gain absolu de 3,8 mois (HR = 0,49, IC 95% [0,36 ; 0,67], p<0,001, après un suivi médian de 16,5 mois) sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie,

- le profil des patients inclus dans l'étude pivot conforme à la stratégie de prise en charge à la date de réalisation de l'étude mais qui ne correspond pas à celui des patients actuellement traités à cette ligne de traitement,

la Commission considère que ZYKADIA (céritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.

010.3 Population cible

La population cible de ZYKADIA (céritinib) est représentée par l'ensemble des patients atteints d'un CBNPC ALK+ avancé ou métastatique prétraités par crizotinib.

Les données épidémiologiques récentes indiquent qu'en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France¹⁶. De plus, le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire³.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé ou métastatique¹⁷ représentant ainsi environ 26 798 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 5 044 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients présentent un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas¹⁸, avec un réarrangement ALK dans 3,5% des cas, soit environ 724 patients.

Concernant les antécédents de traitement, 80% des patients CBNPC ALK+ avancé ou métastatique de sous type non épidermoïde reçoivent une deuxième ligne de traitement après échec d'un traitement antérieur, soit 580 patients.

Par conséquent, environ 600 patients pourraient recevoir ZYKADIA (céritinib) dans le cadre de son indication.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹⁶ InCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

¹⁷ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin. 2014;30(3):447-461.

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 3 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ZYKADIA 150 mg, gélule</u> Plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 90 gélules (CIP : 34009 301 461 1 8)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM centralisée) : - 06/05/2015 AMM conditionnelle (traitement de seconde ligne cancer bronchique non à petites cellules [CBNPC] ALK+). - 26/07/2017 AMM pleine et entière (traitement de seconde ligne cancer bronchique non à petites cellules [CBNPC] ALK+). - 23/06/2017 extension d'indication (en première ligne du CBNPC ALK+). Spécificités : - PGR en vigueur version 15.0 datée du 21 janvier 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative : début 12 mars 2013 – fin 5 octobre 2014 ATU de cohorte : début 6 octobre 2014 – fin 4 août 2015 Médicament à prescription hospitalière (PH) réservée aux oncologues Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) – réservées aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XE28

Critères RECIST 1.1

Type de réponses	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 réponses	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