

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

crizotinib

XALKORI 200 et 250 mg,

gélule

Inscription : extension du périmètre de  
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)
- Enfant (≥ 1 ans à 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 ans à < 18 ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire ».**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>En pédiatrie, malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur son efficacité, la Commission considère que XALKORI (crizotinib) est une option de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de 1 ans.</p> <p>Selon les recommandations en vigueur concernant la prise en charge du LAGC pédiatrique ALK-positif en rechute ou réfractaire (European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma)<sup>1</sup>, XALKORI (crizotinib) peut être indiqué en « bridge » pour induire la rémission avant l'allogreffe ou en monothérapie au long cours si l'option de l'allogreffe n'est pas retenue, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– en cas de rechute précoce (&lt; 1 an après le diagnostic) ;</li><li>– en cas de maladie réfractaire à la chimiothérapie (rechute « on therapy ») ;</li><li>– en cas de rechute après échec de 2 lignes de traitement.</li></ul> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>IMPORTANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>1</sup> Rigaud C, Knörr F, Brugières L et al. Diagnosis and management of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. Best Pract Res Clin Haematol. 2023 Mar;36(1):101444. doi: 10.1016/j.beha.2023.101444. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36907641.

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p> | <p><b>Un progrès mineur dans la prise en charge du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire chez les patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 1</math> ans à <math>&lt; 18</math> ans).</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données des études de phase I-II ADVL0912 et A8081013 suggérant une activité antitumorale du crizotinib dans le LAGC pédiatrique ALK-positif en rechute ou réfractaire avec des taux de réponse globale respectifs de 88,5 % (n=23/26) et de 56,3 % (n=9/16) et des taux de réponse complète respectifs de 80,8 % (n=21/26) et de 50,0 % (n=8/16) ;</li> <li>– du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de 2ème ligne et plus du LAGC ALK-positif chez l'enfant ;</li> <li>– de l'amélioration attendue mais non étayée des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie avec une administration par voie orale du crizotinib (gélule) à domicile ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée dont les résultats ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles ;</li> <li>– des données de tolérance limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an dans les études fournies ;</li> <li>– la survenue potentielle d'une toxicité oculaire et d'une neutropénie de grades 3-4, effets indésirables connus du crizotinib survenant de façon plus fréquente chez l'enfant et qui nécessitent une surveillance renforcée dans la population pédiatrique ;</li> </ul> <p>la Commission considère que XALKORI (crizotinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la stratégie thérapeutique en 2ème ligne et plus du lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire chez les patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 1</math> ans à <math>&lt; 18</math> ans).</p> |
| <p><b>Population cible</b></p>                             | <p>La population cible est estimée à 10 patients par an en France.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Demande de données</b></p>                           | <p>Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues d'un suivi de cohorte, de préférence exhaustif, incluant les enfants traités par XALKORI (crizotinib) en France. Ces données devront permettre la description notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement,</li> <li>– de leur évolution clinique avec évaluation de l'activité antitumorale, de la durée de réponse au traitement par crizotinib et des traitements subséquents mis en place le cas échéant,</li> <li>– du profil de tolérance du crizotinib avec un suivi prolongé.</li> </ul> <p>La Commission recommande de s'appuyer sur l'étude de cohorte prospective observationnelle de suivi de l'utilisation de molécules innovantes en cancérologie et en hématologie pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique (étude SACHA).</p> <p>La Commission réévaluera XALKORI (crizotinib) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de de 1 an, à la lumière de ces données et de toutes</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                      |                                                                                                                    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans depuis la publication de l'avis du 24 mai 2023 <sup>2</sup> . |
| <b>Recommandations particulières</b> | Sans objet.                                                                                                        |

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XALKORI (crizotinib) en date du 24/05/2023. Disponible sur le site internet de l'HAS : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20117\\_XALKORI\\_LAGC\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20117\\_EPI769.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20117_XALKORI_LAGC_PIC_INS_AvisDef_CT20117_EPI769.pdf)

# Sommaire

---

|                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                                                                                             | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                                                                                                | <b>8</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                                                                                                        | 8         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                                                                                                                   | 9         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                                                                                                               | 12        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                                                                                                 | <b>12</b> |
| 3.1 Données disponibles                                                                                                                                                        | 12        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                                                                                                          | 13        |
| 3.2.1 Etude ADVL0912 : rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 mai 2023) et focus sur les populations pédiatriques âgés de 2 à 6 ans | 13        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                                                                                                        | 14        |
| 3.3.1 Données issues de l'étude clinique ADVL0912                                                                                                                              | 14        |
| 3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)                                                                                                                      | 17        |
| 3.3.3 Données issues du PSUR                                                                                                                                                   | 17        |
| 3.3.4 Données issues du RCP                                                                                                                                                    | 17        |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation                                                                                                                                         | 18        |
| 3.4.1 Autorisation d'Accès Compassion (AAC)                                                                                                                                    | 18        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                                                                                                                                          | 20        |
| 3.6 Programme d'études                                                                                                                                                         | 20        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                                                                                                           | <b>20</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                                                                                                      | <b>21</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                                                                                                        | 21        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                                                                                                              | 22        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                                                                                                                                      | 22        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                                                                                                                                      | 23        |
| 5.5 Population cible                                                                                                                                                           | 24        |
| 5.6 Demande de données                                                                                                                                                         | 24        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                                                                                                                                    | 25        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Février 2026

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Inscription : extension du périmètre de remboursement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                                 | <p>Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pour le nouveau libellé d'AMM (en vigueur depuis le 22 août 2024), qui modifie la limite d'âge de l'indication de <math>\geq 6</math> ans à <math>\geq 1</math> an dans le traitement des patients ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire.</p> <p>Toutefois les spécialités en gélules sont destinées aux patients pédiatriques dont la surface corporelle (SC) est <math>\geq 1,34</math> m<sup>2</sup> (cf. rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication de l'AMM</b> : « XALKORI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques ( <b>âgés de <math>\geq 1</math> à <math>&lt; 18</math> ans</b> ) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>crizotinib (L01ED01)</p> <p><b>XALKORI 200 mg gélule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 6 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 267 625 6 8)</li> <li>– flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 267 626 2 9)</li> </ul> <p><b>XALKORI 250 mg, gélule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 6 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 267 627 9 7)</li> <li>– flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélule(s) (CIP : 34009 267 628 5 8)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Liste concernée                            | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Laboratoire                                | PFIZER SAS (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rectificatif du 22 août 2024 relatif à la variation EMEA/H/C/002489/X/0080/G autorisant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une modification du libellé des indications pédiatriques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 1</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire ;</li> <li>- dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 1</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.</li> </ul> </li> <li>• une extension de gamme adaptée aux patients pédiatriques, sous forme de granules contenues dans des gélules à ouvrir (XALKORI 20 mg, 50 mg et 150 mg granulés en gélules à ouvrir)</li> </ul> </li> </ul> <p>Spécificités : PGR, MARR.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p> |

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

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | (2 gélules de 250 mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                            | <p>Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase ALK (anaplastic lymphoma kinase) et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est à dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK, du ROS1 et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont le type 4 de protéine associée au microtubule d'échinoderme [EML4] ALK et la nucléophosmine [NPM]-ALK), des variants de fusion ROS1 ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en Europe : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pris en charge en Espagne et en Allemagne dans la population de l'AMM,</li> <li>• en cours de prise en charge aux Pays-Bas et en Italie,</li> <li>• pas de demande de prise en charge en Belgique et au Royaume-Uni,</li> </ul> </li> <li>– aux Etats-Unis : le 14 juillet 2022, XALKORI a obtenu une approbation par la FDA chez les patients âgés d'1 an et plus et chez les adultes atteints d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK-positif non résécable, récurrente ou réfractaire.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | <p>XALKORI (crizotinib) est également indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– 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.</li> <li>– 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.</li> <li>– Dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 1</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.</li> </ul>                                                                                            |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | La CT a déjà évalué XALKORI (crizotinib) dans l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de $\geq 6$ à $< 18$ ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR IV (Avis du 19/04/2023).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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

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

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

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

- la forme systémique ALK-positif : elle représente plus de 90 % des LAGC chez les enfants et les adolescents<sup>5</sup> (alors qu'elle ne concerne environ que 50 % des LAGC chez l'adulte<sup>6</sup>) ; cette forme est de meilleur pronostic que la forme ALK-négatif avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 90 % pour les patients ALK-positif avec un IPI compris entre 0 et 1, et inférieure à 50 % pour les patients ALK-positif avec un IPI > 2 ;
- la forme systémique ALK-négatif (non concernée par le présent avis) : elle affecte des sujets plus âgés et elle est de pronostic plus défavorable avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 70 % pour les patients ALK-négatif avec un IPI compris entre 0 et 1 et entre 10 et de l'ordre de 30 % pour les patients ALK-négatif avec un IPI > 2.

Des rapports récents ont suggéré que la différence de pronostic entre les deux sous-types était au moins partiellement due à des différences liées à l'âge, les patients ALK-positif étant généralement plus jeunes<sup>7</sup>.

<sup>3</sup> EPAR ADCETRIS (brentuximab vedotindu) 26 mars 2020.

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

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

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

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

## Épidémiologie

Le LAGC est une maladie rare (prévalence en Europe de l'ordre de 2/100 000<sup>8</sup>) qui représente approximativement 10 à 20 % des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant<sup>9</sup>. Le sous-type ALK positif affecte généralement les enfants et les jeunes adultes. Le sous-type ALK-négatif est retrouvé plus souvent chez les patients plus âgés, à partir de l'âge de 40 ans<sup>9</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### → Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

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

En pédiatrie, les protocoles de première ligne sont différents de ceux utilisés chez l'adulte. Bien qu'aucune recommandation française ou internationale ne soit disponible pour la population pédiatrique ayant un LAGC, la plupart des groupements européens pédiatriques recommandent actuellement le protocole ALCL99. Ce protocole comporte une chimiothérapie intensive et courte (6 cures à 3 semaines d'intervalle) associant dexaméthasone, méthotrexate à forte dose, ifosfamide, cytarabine, étoposide, cyclophosphamide et doxorubicine<sup>10,11,12</sup>.

### → Traitement des patients réfractaires ou en rechute

Dans la population pédiatrique, le taux de rechute après une chimiothérapie de première ligne est de l'ordre de 25 % à 35 %<sup>13</sup>. Le taux de survie à 5 ans après rechute d'un LAGC chez l'enfant, indépendamment du statut ALK, est d'environ de 70 %<sup>13,14</sup>. L'objectif de la prise en charge est donc de proposer aux patients un traitement permettant d'obtenir une guérison tout en réduisant au maximum le risque de complications immédiates et à long terme, notamment le risque de décès lié au traitement.

En situation de maladie réfractaire ou de rechute, il n'existe actuellement aucun standard de traitement chez les enfants ayant un LAGC. En dehors des rechutes survenant sous traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, la plupart des patients sont mis en rémission complète par la chimiothérapie conventionnelle de 2<sup>ème</sup> ligne. Des protocoles très divers ont été utilisés tels que les protocoles ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), CC (cyclophosphamide et cisplatine), CYVE (cytarabine et étoposide) ou MTX HD (méthotrexate à haute dose). La consolidation avec greffe de cellules souches hématopoïétiques après l'obtention de la rémission complète est l'option classique. Les résultats des autogreffes sont décevants, en revanche, les allogreffes permettent un bon contrôle de la maladie<sup>15</sup>. Toutefois, compte tenu de la morbidité importante associée à l'allogreffe et de l'élargissement de l'arsenal thérapeutique permettant d'obtenir une rémission complète chez la plupart des patients, la tendance est actuellement

<sup>8</sup> Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Juillet 2025-Numéro 1.

<sup>9</sup> Orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=98841](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98841). Consulté le 29 novembre 2025.

<sup>10</sup> Lowe Eric J, Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL et al. Intensive Chemotherapy for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Final Results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 March ; 52(3):335–339.

<sup>11</sup> Brugières L, Lamant L, Reiter A et al. Impact of the Methotrexate Administration Dose on the need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents with Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a randomized Trial of the EICNHL Group. *J. Clin Oncol* 2009;27:897-903.

<sup>12</sup> Le Deley M, Reiter A, Brugières L et al. Vinblastine in Children and Adolescents with High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the randomized ALCL99-Vinblastine Trial. *J. Clin Oncol* 2010; 28: 3987-3993.

<sup>13</sup> Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: A BFM-group study. *J Clin Oncol* 29:3065-3071, 2011.

<sup>14</sup> 5 Brugières L, Quartier P, Le Deley MC et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children—a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Annals of Oncology* 2000;11(1):53-8.

<sup>15</sup> Knörr F, Brugières L, Pilon M, et al ; European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3999-4009. Knörr 2020.

de limiter les indications de l'allogreffe aux échecs des thérapeutiques précédentes en cas de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> rechute.

La vinblastine hebdomadaire en monothérapie a une efficacité démontrée dans les LAGC de l'enfant en rechute ou réfractaire<sup>16</sup>. Toutefois, l'arrêt du traitement par vinblastine est associé à un risque élevé de rechutes, particulièrement chez les patients traités pour une rechute précoce, ce qui a conduit à ne pas recommander cette stratégie pour les patients présentant une rechute dans l'année suivant le diagnostic<sup>15</sup>. La vinblastine en monothérapie est donc limitée aux rechutes tardives de LAGC (> 1 an après le diagnostic).

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-ALK sont particulièrement adaptés au traitement du LAGC ALK-positif puisque l'activité de la tyrosine kinase ALK joue un rôle clé dans la pathogénèse de ce lymphome. Les ITK anti-ALK sont notamment indiqués dans les rechutes de haut risque (rechutes précoces pendant la chimiothérapie ou récidivantes et maladies réfractaires) pour lesquelles la chimiothérapie est peu active. Actuellement en France, seul le crizotinib (XALKORI) est autorisé dans cette indication pédiatrique sous la forme d'une autorisation d'accès précoce. Toutefois, le crizotinib a une faible pénétration au niveau du système nerveux central et n'assure pas de façon optimale la prévention des rechutes neuro-méningées pour les patients à risque<sup>17</sup>. Ainsi, chez les patients en échec du crizotinib ou ayant des localisations cérébrales, des ITK anti-ALK de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération tels que l'alectinib (ALECENSA), le lorlatinib (LORVIQUA) et le brigatinib (ALUNBRIG) pourraient être utiles et font d'ailleurs l'objet d'essais cliniques dans cette indication pédiatrique. Ils ne sont néanmoins pas autorisés en France actuellement chez l'enfant en dehors de ces études cliniques.

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

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Les médicaments actuellement recommandés en France en 2<sup>ème</sup> ligne dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants sont :

- des protocoles de chimiothérapies suivis d'une phase de consolidation par allogreffe, tels que les protocoles ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), CC (cyclophosphamide et cisplatine), CYVE (cytarabine et étoposide) ou MTX HD (méthotrexate à haute dose) ;
- la vinblastine en monothérapie ;
- ou des thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK.

<sup>16</sup> Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2009 Oct 20;27(30):5056-61.

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

**Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation**

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                         | Indication de l'AMM                                                                                                                                                                                                            | Date de l'avis                                     | SMR            | ASMR                                                             |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Agents alkylants</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |                |                                                                  |
| ENDOXAN et ses<br>génériques<br>(cyclophosphamide)<br>Baxter SAS | « Traitement [...] des lymphomes malins<br>hodgkiniens et non hodgkiniens [...] »                                                                                                                                              | 10/07/2002                                         | Non disponible | Non disponible                                                   |
| HOLOXAN<br>(ifosfamide)<br>Baxter SAS                            | « Lymphomes non hodgkiniens [...] »                                                                                                                                                                                            | 06/11/2002                                         | Non disponible | Non disponible                                                   |
| <b>Alcaloïdes végétaux</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |                |                                                                  |
| VELBE<br>(vinblastine)<br>EG Labo - Laboratoires Eurogenerics    | « Maladie de Hodgkin et lymphomes non<br>hodgkiniens [...] »                                                                                                                                                                   | 01/02/2006 (RI)                                    | Non disponible | Non disponible                                                   |
| ETOPOPHOS<br>(étoposide)<br>Cheplapharm<br>France                | « Lymphome non-hodgkinien ETOPOPHOS<br>est indiqué en association à d'autres agents<br>de chimiothérapie autorisés dans le traitement<br>du lymphome non-hodgkinien chez<br>l'adulte et les enfants [...] »                    | 11/03/2020                                         | Important      | ASMR V                                                           |
| Spécialités génériques à base<br>d'étoposide                     | « Lymphome non-hodgkinien ETOPOSIDE<br>[...] est indiqué en association à d'autres<br>agents de chimiothérapie autorisés dans le<br>traitement du lymphome nonhodgkinien chez<br>l'adulte et les patients pédiatriques [...] » | 17/07/2019 (inscription<br>ETOPOSIDE<br>ACCORD)    | Important      | ASMR V par<br>rapport aux<br>autres présentations<br>d'étoposide |
| <b>Antimétabolites</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |                |                                                                  |
| Spécialités génériques à base de<br>méthotrexate                 | « Lymphome non hodgkinien [...] »                                                                                                                                                                                              | 24/01/2018 (inscription<br>METHOTREXATE<br>ACCORD) | Important      | ASMR V                                                           |

Malgré l'absence d'indication dans le traitement pédiatrique du LAGC en rechute ou réfractaire dans leurs AMM, les spécialités suivantes sont retenues comme des alternatives thérapeutiques compte tenu de leur utilisation en pratique clinique selon les experts :

- les spécialités génériques à base de carboplatine (CARBOPLATINE ACCORD, CARBOPLATINE HOSPIRA, CARBOPLATINE TEVA et CARBOPLATINE VIATRIS) administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) ;
- les spécialités génériques à base de cisplatine (CISPLATINE ACCORD, CISPLATINE TEVA et CISPLATINE MYLAN) administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie CC (cyclophosphamide et cisplatine) ;
- la spécialité ARACYTINE (cytarabine) et ses spécialités génériques administrées dans le cadre du protocole de chimiothérapie CYVE (cyclophosphamide et étoposide).

En ce qui concerne les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK actuellement disponibles en France, seul le crizotinib (XALKORI) est autorisé dans cette indication pédiatrique. Les autres ITK anti-ALK (alectinib [ALECENSA], lorlatinib [LORVIQUA] et brigatinib [ALUNBRIG]) ne disposent pas à ce jour d'une AMM ou d'un Accès Précoce dans cette indication pédiatrique et ne sont donc pas retenus comme des alternatives thérapeutiques.

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

### → Traitements non-médicamenteux

Chez les enfants ayant un LAGC en rechute ou réfractaire, les protocoles de greffe de cellules souches hématopoïétiques (autologue ou allogénique) ne sont utilisés qu'après obtention d'une rémission complète à l'aide de traitements médicamenteux, tels que les chimiothérapies ou les thérapies ciblées. Ainsi, la greffe n'est pas considérée comme une alternative thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne dans le traitement du LAGC en rechute ou réfractaire chez les enfants.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le traitement des patients pédiatriques ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (protocoles de chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne, vinblastine en monothérapie). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de XALKORI dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), ALK-positif, en rechute ou réfractaire, reposait principalement sur deux études :

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

Le laboratoire avait également fourni les résultats du projet AcSé crizotinib initié en 2013 par l'Institut national du cancer (INCa), composé d'un programme de diagnostic moléculaire et d'un essai de phase II, ayant inclus des enfants et des adultes atteints de tumeurs associées à des altérations des gènes ALK, MET, RON ou ROS 1. Les résultats concernant les patients ayant un LAGC en rechute ou réfractaire avaient été présentés dans l'avis du 24 mai 2023.

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

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

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

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude ADVL0912 : rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 mai 2023) et focus sur les populations pédiatriques âgés de 2 à 6 ans

#### Objectif et schéma de l'étude

Cette étude de phase I/II multicentrique, non comparative, menée par le Children's Oncology Group (COG) avait pour objectif d'évaluer la sécurité et de définir la dose maximale recommandée du crizotinib chez des enfants et des jeunes adultes âgés de plus de 12 mois à 21 ans ayant un LAGC ou des tumeurs solides (ALK-positif pour les patients de phase II) en situation de rechute ou réfractaire.

#### Population de l'étude

Au total, 122 patients ont reçu au moins une dose de crizotinib au cours de cette étude dont 26 patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire (22 patients âgés de moins de 18 ans et 4 patients âgés de 18 à 21 ans au moment du recrutement). Tous les patients ayant un LAGC avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur. Le traitement systémique antérieur le plus fréquemment rapporté était les protocoles de chimiothérapies systémiques (22 patients, 100 %).

La tranche d'âge des patients âgés 2 à 6 ans représentait 4/22 (18,2%) des patients LAGC-ALK positif.

#### Traitements reçus

Parmi ces 26 patients, 6 patients ont été traités à la dose 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour et 20 patients ont été traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Pour l'analyse de l'activité antitumorale, les patients ont été regroupés par niveau de dose.

Parmi les 22 patients âgés de moins de 18 ans, 6 patients ont été traités à la dose 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour et 16 patients ont été traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

Tous les patients âgés 2 à 6 ans (4/22 (18,2%) des patients LAGC-ALK positif) avaient été traités avec la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (posologie inférieure à l'AMM).

#### Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été la tolérance et la pharmacocinétique du crizotinib. Parmi les critères de jugement secondaires, le taux de réponse objective, le taux de réponse complète, le délai médian avant la première réponse et la durée médiane de réponse ont été évalués.

## Résultats

|                                                | Patients âgés de 2 à 6 ans<br>(n = 4)* | Patients âgés de 2 à 18 ans<br>(n = 22)** |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Taux de réponse objective (CRI)<br>(min ; max) | 4/4 (100,0%)<br>(51,0 ; 100,0)         | 19/22 (86,4%)<br>(66,7 ; 95,3)            |
| Taux de réponse complète (CRI)                 | 4/4 (100,0%)                           | 17/22 (77,3%)                             |
| Durée de réponse médiane<br>(min ; max)        | 6,4 mois<br>(2,5 ; 10,2)               | 3,6 mois***<br>(0,0 ; 15,0)               |
| Délais de réponse médian<br>(min ; max)        | 0,9 mois<br>(0,9 ; 1,0)                | 0,9 mois***<br>(0,8 ; 2,1)                |

\* tous les patients ont été traités à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (posologie inférieure à l'AMM)

\*\*tous les patients n'ont pas été traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (posologie de l'AMM)

\*\*\*n=19

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

Concernant les patients âgés de moins de 6 ans, 2 des 4 patients ont arrêté de façon précoce le traitement par crizotinib car ils ont eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La durée médiane de réponse chez les patients âgés de moins de 6 ans n'ayant pas eu de greffe de cellules souches durant l'étude (n=2) a été de 9,7 mois (min./max. : 9,2 – 10,2 mois).

## Qualité de vie

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

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues de l'étude clinique ADVL0912

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

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

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

(19,2 %), tous initialement traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour : diminution de dose à 200 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pour 1 patients et diminution de dose à 215 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pour les 4 autres. Une majorité de patients (76,9 %) ont interrompu temporairement le traitement avec, pour la plupart (55,0 %), une interruption inférieure à 1 semaine.

### Données de tolérance chez l'ensemble des patients

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

#### Phase 1 - événements indésirables (EI)

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

Des EI ont été rapportés pour l'ensemble des patients de la population de tolérance (n=89) inclus dans la phase 1. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 60$  %) ont été : élévation des transaminases (79,8 %), nausées (62,9 %) et vomissements (62,9 %). Des EI avec une sévérité de grade 3-4 ont été rapportés chez 48,3 % des patients, avec une fréquence plus élevée chez les patients traités à la dose la plus forte de 365 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. La neutropénie était l'EI de grades 3-4 le plus fréquemment rapporté (23,6 %).

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

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

**Tableau 4 : Étude ADVL0912 : proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans la population avec un LAGC ALK-positif et dans la population globale de tolérance**

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

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

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

myofibroblastiques inflammatoires » (EI non précisés) et 6 patients (7,3 %) du groupe « autres tumeurs » (EI non précisés).

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

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

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

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

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

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

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

### **Données de tolérance pour la population pédiatrique**

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

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

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

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

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

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

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

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

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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>– Kystes rénaux</li><li>– Perforation gastro-intestinale</li><li>– Insuffisance cardiaque</li></ul>                               |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Toxicité de la reproduction (incluant les femmes enceintes et allaitantes)</li><li>– Perte de la vision sévère / Evènement potentiellement menaçant pour la vision</li><li>– Toxicité osseuse et trouble de la croissance osseuse dans la population pédiatrique</li></ul> |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>– Patients suivant un traitement au long cours.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                    |

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

### 3.3.3 Données issues du PSUR

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

D'après ce rapport, l'exposition cumulative au crizotinib est estimée à 143 847 patients dans le monde. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ce rapport.

### 3.3.4 Données issues du RCP

Il est à noter que l'ANSM a publié en novembre 2022 une lettre à destination des professionnels de santé concernant le risque de toxicité oculaire avec XALKORI (crizotinib) incluant un risque de perte de vision sévère et la nécessité d'une surveillance renforcée de la vision chez les patients pédiatrique<sup>18</sup>.

« Résumé du profil de tolérance chez les patients pédiatriques

La population de l'analyse de sécurité inclut 110 patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) atteints de tout type de tumeurs, dont 41 patients atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire ou d'une TMI ALK-positive non résécable récidivante ou réfractaire, ayant reçu du crizotinib dans 2 études à bras unique, l'étude 0912 (n = 36) et l'étude 1013 (n = 5). Dans l'étude 0912, les patients ont reçu du crizotinib à la posologie initiale de 100 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 165 mg/m<sup>2</sup>, 215 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup> ou 365 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Dans l'étude 1013, le crizotinib a été administré à la posologie initiale de 250 mg deux fois par jour. Au total, la population était composée de 25 patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de 3 à < 18 ans et 16 patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive âgés de 2 à < 18 ans. L'expérience de l'utilisation du crizotinib dans les

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

différents sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) de patients pédiatriques est limitée et ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Les profils de tolérance étaient similaires dans les différents sous-groupes d'âge, de sexe et d'origine ethnique, même si les fréquences d'effets indésirables montraient de légères variations au sein de chaque sous-groupe. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ( $\geq 80\%$ ) dans l'ensemble des sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) ont été l'augmentation des transaminases, les vomissements, la neutropénie, les nausées, la diarrhée et la leucopénie. L'effet indésirable grave le plus fréquent ( $90\%$ ) a été la neutropénie.

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

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

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

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

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

### 3.4.1 Autorisation d'Accès Compassion (AAC)

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

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

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

### Caractéristiques des patients et des prescripteurs

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

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

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

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

### Conditions d'utilisation du médicament

La posologie maximale recommandée de XALKORI (crizotinib) en solution buvable était de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour dans le cadre des dispositifs d'accès dérogatoires.

### Données d'efficacité dont la qualité de vie

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

Les données disponibles sont les suivantes :

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

### Profil de tolérance

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

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

### 3.5 Modification du parcours de soins

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

Un complément de gamme XALKORI (crizotinib) 20, 50 et 150mg, en granulés en gélules, a désormais une AMM. Le RCP précise que pour les patients pédiatriques ayant une SC < 1,34 m<sup>2</sup>, il convient d'utiliser les granulés en gélules à ouvrir de XALKORI et les gélules pour les patients ayant une surface corporelle (SC) ≥ 1,34 m<sup>2</sup>.

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans les tumeurs malignes ALK, ROS1 ou MET positives

##### Enfant et adolescent

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

## 4. Discussion

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une maladie rare et grave dont les complications peuvent engager le pronostic vital et qui affecte généralement les enfants et les jeunes adultes.

Au total, la demande d'extension d'indication de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de ≥ 1 à < 18 ans (contre ≥ 6 à < 18 ans lors de l'inscription du 24 mai 2023) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire, repose sur 2 études de phases I/II non comparatives qui suggèrent une activité antitumorale du crizotinib dans cette population :

- l'étude ADVL091226, réalisée chez 26 patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire (22 patients âgés de moins de 18 ans au moment du recrutement), dont les résultats suggèrent un taux de réponse objective global de 88,5 % (n=23/26) et un taux de réponse complète de 80,8 % (n=21/26), avec une durée médiane de réponse de 3,9 mois (min./max. : 0,0 – 18,6 mois) chez les 23 patients répondeurs ;
- l'étude A8081013, réalisée chez 17 patients âgés de 15 ans et plus (3 patients âgés de 15 à 18 ans) présentant un LAGC ALK-positif et ayant reçu au moins un traitement antérieur par chimiothérapie, dont les résultats suggèrent (chez les 16 patients avec des résultats interprétables) un taux de réponse objective global de 56,3 % (n=9/16) et un taux de réponse complète de 50,0 % (n=8/16), avec une durée médiane de réponse de 222,7 semaines soit 51,22 mois (min./max. : 6,3 à 368,9 semaines, soit 1,45 à 84,84 mois) chez les patients répondeurs.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de phase II AcSé crizotinib, mise en place en France par l'INCa en 2013, dont les résultats d'une première analyse publiée en 2017 sont cohérents avec les données des études précitées et suggèrent des taux de réponse similaires entre les patients âgés de moins de 18 ans (4 répondeurs sur 6 patients) et les patients adultes (6 répondeurs sur 9 patients) ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire.

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

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

- compte tenu du faible échantillon inclus et de la méthodologie non comparative, les résultats issus des deux études de phase I-II (ADV0912 et A8081013) ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles chez les enfants à partir de 1 an ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire ;
- certains patients inclus dans ces études avaient des dosages de crizotinib inférieurs à la posologie de l'AMM ; néanmoins, les résultats obtenus avec les plus faibles dosages de crizotinib sont similaires à ceux obtenus avec la posologie mentionnée dans le RCP (280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour) ;
- deux formulations différentes de crizotinib ont été utilisées dans les études fournies : gélules et solution orale, cette dernière forme pharmaceutique n'est pas disponible actuellement sur le marché (en dehors de l'accès compassionnel) mais a toutefois été évaluée comme bioéquivalente à la forme gélule selon l'EPAR ;
- les données de tolérance sont limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an dans les études fournies ;
- la toxicité oculaire et la neutropénie de grades 3-4, effets indésirables connus du crizotinib survenant de façon plus fréquente chez l'enfant, nécessitent une surveillance renforcée dans la population pédiatrique.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de XALKORI (crizotinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. La Commission souligne toutefois l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare qui vient encadrer un usage hors AMM cité dans des recommandations et dans un contexte de besoin médical partiellement couvert dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du LAGC ALK-positif chez l'enfant à partir de 1 an, notamment dans les rechutes précoces (< 1 an après le diagnostic), les maladies réfractaires et les rechutes après échec de 2 lignes de traitement.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En pédiatrie, malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur son efficacité, la Commission considère que XALKORI (crizotinib) est une option de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de 1 an. Selon les recommandations en vigueur concernant la prise en charge du LAGC pédiatrique ALK-positif en rechute ou

réfractaire (European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma)<sup>19</sup>, XALKORI (crizotinib) peut être indiqué en « bridge » pour induire la rémission avant l'allogreffe ou en monothérapie au long cours si l'option de l'allogreffe n'est pas retenue, dans les situations suivantes :

- en cas de rechute précoce (< 1 an après le diagnostic) ;
- en cas de maladie réfractaire à la chimiothérapie (rechute « on therapy ») ;
- en cas de rechute après échec de 2 lignes de traitement.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

## 5.3 Service Médical Rendu

- Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une maladie rare et grave dont les complications peuvent engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en pédiatrie malgré des incertitudes qui persistent sur son apport thérapeutique par rapport aux alternatives disponibles compte tenu de données limitées et de l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée.
- XALKORI (crizotinib) est une option de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne et plus du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de 1 an.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence très faible,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
  - un impact supplémentaire de XALKORI (crizotinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie qui n'est à ce jour pas démontré, mais pour lequel la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans une maladie très rare qui vient encadrer un usage hors AMM cité dans des recommandations
  - avec un impact supplémentaire attendu, mais non étayé, sur le parcours de soins du patient considérant la possibilité du traitement par XALKORI (crizotinib), gélule, au domicile du patient contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement ;

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

<sup>19</sup> 4 Rigaud C, Knörr F, Brugières L et al. Diagnosis and management of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023 Mar;36(1):101444. doi: 10.1016/j.beha.2023.101444. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36907641.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI (crizotinib), gélules, aux dosages de 250 mg et 200 mg, est important dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  ans à  $< 18$  ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XALKORI (crizotinib), gélules, aux dosages de 250 mg et 200 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  ans à  $< 18$  ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire et aux posologies de l'AMM.

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données des études de phase I-II ADVL0912 et A8081013 suggérant une activité antitumorale du crizotinib dans le LAGC pédiatrique ALK-positif en rechute ou réfractaire avec des taux de réponse globale respectifs de 88,5 % (n=23/26) et de 56,3 % (n=9/16) et des taux de réponse complètes respectifs de 80,8 % (n=21/26) et de 50,0 % (n=8/16) ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus du LAGC ALK-positif chez l'enfant ;
- de l'amélioration attendue mais non étayée des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie avec une administration par voie orale du crizotinib (gélule) à domicile ;

et malgré :

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

la Commission considère que XALKORI (crizotinib), gélules, aux dosages de 250 mg et 200 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne et plus du lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire chez les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  ans à  $< 18$  ans).

## 5.5 Population cible

La population cible de XALKORI (crizotinib) dans l'indication évaluée sont les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  à  $< 18$  ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire. Les lymphomes non hodgkiniens toucheraient environ 200 enfants chaque année en France<sup>20</sup> et le LAGC représente approximativement 10 à 20 % des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant<sup>21</sup> dont 25 % à 35 % rechuteront<sup>22</sup>, soit entre 7 et 10 enfants par an en rechute d'un LAGC en France.

Par ailleurs, chez les enfants et les adolescents, plus de 90 % des LAGC sont ALK-positifs<sup>23</sup>. La population cible de XALKORI (crizotinib) est ainsi estimée à un maximum de 10 patients par an en France.

**La population cible est estimée au maximum à 10 patients par an.**

## 5.6 Demande de données

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

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

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

La Commission réévaluera XALKORI (crizotinib) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de 1 an, à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans à compter de la date de l'avis d'inscription initial de XALKORI (crizotinib) dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant (24/05/2023).

<sup>20</sup> INCa. Guide Patients. Comprendre les lymphomes non hodgkiniens. Septembre 2019. Disponible sur <https://www.ecancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-les-lymphomes-non-hodgkiniens>

<sup>21</sup> Orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=98841](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98841). Consulté le 30 novembre 2025.

<sup>22</sup> Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-FrankfurtMuenster (BFM)–type first-line therapy: A BFM-group study. J Clin Oncol 29:3065-3071, 2011.

<sup>23</sup> Rigaud C, Abbou S, Ducassou et al. Profound and sustained response with next generation ALK inhibitors in patients with relapsed or progressive ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with central nervous system involvement. Haematologica. 2022 May 19. doi: 10.3324/haematol.2021.280081

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Comme précisé dans le RCP de XALKORI (crizotinib), pour les patients pédiatriques ayant une SC < 1,34 m<sup>2</sup>, il convient d'utiliser les granulés en gélules à ouvrir de XALKORI et les gélules pour les patients ayant une surface corporelle (SC) ≥ 1,34 m<sup>2</sup>.