

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 avril 2013

### XALKORI 200 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 625 6 8)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 626 2 9)

### XALKORI 250 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 627 9 7)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 628 5 8)

Laboratoire PFIZER.

DCI	crizotinib
Code ATC (année)	L01XE16 (Inhibiteurs de la tyrosine kinase)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« XALKORI est indiqué 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»</b>

<b>SMR</b>	Le SMR est important dans le traitement de 2ème ligne du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) ALK+ au stade avancé.
<b>ASMR</b>	XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé en deuxième ligne et par rapport au docétaxel ou au pemetrexed.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	XALKORI, inhibiteur de tyrosine kinase, est le premier médicament ciblant la mutation ALK+ (4,6% des patients) ayant une AMM dans le CBNPC. C'est un traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petite cellule ALK+.au stade avancé.
<b>Recommandation de la Commission</b>	La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+, au stade avancé.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<p>AMM (procédure centralisée)</p>	<p>23/10/2012</p> <p>AMM conditionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au dépôt des résultats d'une étude comparative versus chimiothérapie standard (pémétréxed ou docétaxel) dans l'indication (étude 1007).</li> <li>• à la soumission de données mises à jour de sécurité et d'efficacité des études 1001 et 1005</li> <li>• à la soumission d'une revue de sécurité des principaux troubles hépatiques graves rapportés dans les études principales.</li> </ul> <p>Plan de Gestion des risques (PGR) incluant notamment un suivi des risques suivants :</p> <p>Effets importants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- suivis des effets majeurs issus des essais cliniques :</li> <li>- hépato toxicité,</li> <li>- pneumopathie interstitielle,</li> <li>- troubles visuels,</li> <li>- bradycardie</li> <li>- allongement de l'intervalle QT</li> </ul> <p>Effets potentiellement importants :</p> <p>Risque potentiels : Kystes rénaux, œdème, leucopénie, photosensibilité, neuropathie, troubles de la reproduction.</p> <p>Informations manquantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients insuffisants hépatiques</li> <li>- patients insuffisants rénaux</li> <li>- population âgée</li> <li>- population pédiatrique</li> <li>- femmes enceintes, allaitant ou en âge de procréer</li> <li>- inhibiteurs/inducteurs du CYP3A et substrats de la glycoprotéine p, inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H2</li> <li>- patients avec traitement au long cours</li> </ul>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière, réservées aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.</p> <p>En France, crizotinib a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaires d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 18 novembre 2010 et d'une ATU de cohorte depuis le 2 avril 2012.</p> <p>A la date du 12 avril 2012, 116 ATU nominatives et 14 ATU de cohorte ont été octroyées dans la même indication.</p>
<p>Classification ATC</p>	<p>2012</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres anti néoplasiques</p> <p>L01XE Inhibiteurs de protéines kinases</p> <p>L01XE16 crizotinib</p>

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de XALKORI, premier inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK + dans le cancer du poumon.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« XALKORI est indiqué 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par Crizotinib doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux.

### Test ALK

Une recherche de la translocation ALK par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI.

### Posologie

La posologie initiale est de 250 mg par voie orale, deux fois par jour en continu.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice risque reste favorable. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

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

Aux stades avancés le traitement est médical. Les traitements disponibles en seconde ligne du CBNPC sont les cytotoxiques (ALIMTA (pemetrexed), TAXOTERE (docétaxel), TARCEVA (erlotinib) qui n'ont pas une action spécifique sur la mutation ALK +.

Le crizotinib, inhibiteur de tyrosine kinase, est le premier médicament ciblant la mutation ALK + ayant une AMM dans le CBNPC. Cette mutation ALK+ est retrouvée chez 4,6% des patients atteints d'un cancer bronchique au stade avancé<sup>1 2</sup>.

### Détermination la translocation ALK

L'examen diagnostique compagnon de XALKORI (crizotinib) qui consiste à déterminer sur un prélèvement riche en cellules cancéreuses si la translocation ALK est présente ou non, fait actuellement l'objet en France d'une prise en charge financière par le système de santé *via* sa réalisation au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Elles sont réparties sur l'ensemble du territoire. Il en existe environ une par région environ et elles ont :

---

<sup>1</sup> Shaw AT, Yeap BY, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer Who Harbor EML4-ALK. Journal of Clinical Oncology 2009; 27:4247-4253

<sup>2</sup> Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. Clin Cancer Res. 2009 15(16):5216-23

« pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge ». Le besoin que représente cet examen en tant que pré-requis à l'utilisation du XALKORI (crizotinib) est donc actuellement couvert par les plateformes sans perte de chance. Ce n'est donc pas la modalité d'inscription à la Liste des actes et prestations définie à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire les nomenclatures d'actes remboursés par l'assurance maladie), qui assure sa prise en charge financière. Cependant, à terme, l'inscription de cet examen à la Liste des actes et prestations est possible, elle nécessitera au préalable son évaluation par la HAS.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les traitements disponibles en seconde ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules sont représentés par des cytotoxiques qui n'ont pas une action spécifique sur la mutation ALK + et sont cités ci-après :

- ALIMTA (pemetrexed) indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- TAXOTERE (docétaxel) indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.
- TARCEVA (erlotinib), thérapie ciblée, indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Lors de la prescription de TARCEVA, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Il est à noter qu'aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur était négative

#### Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM spécifique au traitement du cancer bronchique avec mutation ALK +.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
USA	le 26 aout 2011	oui	Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique ALK positif
Allemagne	15 novembre 2012	oui	Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) ALK+ au stade avancé.
Autriche	Décembre 2012	oui	Idem
Danemark	26 novembre 2012	oui	Idem
Reste de l'Europe	En cours d'évaluation		

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- étude 1001 de phase I/II
- étude 1005 de phase II
- une étude de phase III (étude 1007) comparative versus chimiothérapie classique par docétaxel ou pemetrexed.

### 08.1 Efficacité

#### Etude 1001

L'étude 1001 a originellement été conçue comme une étude de phase I d'escalade de dose chez des patients présentant n'importe quel type de tumeur ALK+ (à l'exception de la leucémie) pour la détermination de la dose maximale tolérée pour la phase II. L'efficacité du crizotinib, ayant été observée chez deux patients qui présentaient un CPNPC ALK+ traités pendant la période d'escalade de dose, il a été décidé de recruter davantage de patients CPNPC ALK+. Les résultats ci-dessous concernent uniquement le groupe de patients CPNPC ALK+ pré-traités.

Les objectifs modifiés de cette étude sont donc devenus :

- le pourcentage de réponse objective selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (RECIST<sup>3</sup>)
- la survie globale
- la durée de réponse au traitement
- le pourcentage de contrôle de la maladie après 8 et 16 semaines de traitement
- la survie sans progression
- la tolérance.

#### Résultats

Les patients inclus avaient un âge médian de 51 ans et étaient majoritairement non fumeurs. La moitié de l'effectif inclus était de sexe masculin.

La plupart des patients avaient un indice de performance ECOG évalué à 0 ou 1 (87,2%) et 13% des patients avaient un indice à 2-3 au début du traitement.

L'histologie des cancers était principalement de type adénocarcinome (98%).

**Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude 1001 dans le CBNPC avancé ALK-positif**

Critères d'efficacité	Etude 1001 (n = 121)
Réponse globale (RC + RP) <sup>a</sup> , n (%) [IC 95%]	73 (60,3) [51,0, 69,1]
Délai médian de réponse tumorale, semaines [IC 95%]	7,9 (2,6 – 39,6)
Durée de réponse médiane, semaines [IC 95%] <sup>b</sup>	48,1 [35,7, 64,1]
Survie sans progression, médiane	9,2 mois [7,3 mois, 12,7 mois]
Survie globale, médiane	Non atteinte

<sup>3</sup> Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales
- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions
- Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions
- Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

Survie globale (OS), probabilité de survie à 12 mois <sup>b</sup> [% (IC à 95 %)]	72% (63%, 80%)
---	----------------

<sup>a</sup> La réponse n'a pas pu être évaluée chez quatre patients

<sup>b</sup> La durée de la réponse a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Le pourcentage de réponse objective a été de 60,3% (IC 95% : 51-69,1).

Le temps médian pour obtenir la réponse a été de 7,9 semaines (IC 95% : 2,1-39,6).

La durée médiane de traitement a été estimée à 48,1 semaines (IC 95% : 35,7-64,1).

La médiane de survie sans progression a été de 9,2 mois (IC 95% : [7,3-12,7]).

Au moment de l'analyse, 60 patients (48%) avaient une progression de leur maladie et 14 patients (11,2%) étaient décédés ; la médiane de survie globale n'a pu être évaluée.

### Etude 1005

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de crizotinib 250 mg deux fois par jour par voie orale en continu, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé et en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse objective selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (critères RECIST).

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- délai de réponse tumorale
- durée de réponse
- pourcentage de contrôle de la maladie
- survie sans progression
- survie globale.

### Résultats :

L'analyse de l'efficacité a porté sur 255 patients.

Les patients inclus avaient un âge médian de 52 ans, et étaient majoritairement non fumeurs. Près de la moitié (45%) des patients inclus étaient de sexe masculin.

La majorité des patients avaient un indice de performance ECOG évalué à 0 ou 1 (82%) et 18% des patients avaient un indice à 2-3 au début du traitement.

L'histologie des cancers était principalement de type adénocarcinome (93%).

Environ la moitié des patients avaient fait l'objet d'une radiothérapie et la majorité des patients avaient subi une intervention chirurgicale (96%).

Seulement 10% des patients avaient reçu une seule ligne de traitement antérieur et plus de la moitié des patients avaient déjà reçu au moins trois lignes de traitements.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude 1005 dans le CBNPC avancé ALK-positif**

Critère d'efficacité	Etude 1005 (n = 255)
Pourcentage de réponse objective <sup>a</sup> [% (IC à 95 %)]	53% (47%, 60%)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)]	6,1 semaines (4,9 semaines, 30,4 semaines)
Durée de réponse (DR) <sup>b</sup> [médiane (IC à 95 %)]	42,9 semaines (36,1 semaines, 49,7 semaines)
Pourcentage de contrôle de la maladie (DCR) <sup>c</sup> à 6 semaines [% (IC à 95 %)]	85% (80%, 89%)
Survie sans progression [médiane (IC à 95 %)]	8,5 mois (6,5 mois, 9,9 mois)
Survie globale (OS) médiane	Non atteinte

Survie globale (OS), probabilité de survie à 12 mois <sup>b</sup> [% (IC à 95 %)]	61% (49%, 71%)
---	----------------

<sup>a</sup> La réponse n'a pas pu être évaluée chez 6 patients.

<sup>b</sup> Estimée par la méthode Kaplan-Meier

<sup>c</sup> Proportion de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable à 6 semaines, définies selon les critères RECIST

Le pourcentage de réponse objective a été de 53,3% selon les investigateurs et de 50,8% selon le comité de revue indépendant. Quatre (1,6 %) ont eu une réponse complète, 132 (51,8 %), une réponse partielle et 80 (31,4 %), une stabilisation de leur maladie pendant au moins 6 semaines.

Le délai médian pour obtenir une réponse a été de 6,1 semaines.

La durée médiane de traitement a été estimée à 42,9 semaines.

La médiane de survie sans progression a été de 8,5 mois.

Sur les 136 patients ayant eu une réponse au traitement, 35 (25,7%) ont eu une progression de leur maladie ou sont décédés.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte au moment de l'analyse.

## Etude 1007

Etude randomisée ouverte ayant comparé crizotinib (XALKORI) au traitement standard par chimiothérapie (pemetrexed ou docetaxel) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé et en échec à une ligne de traitement par chimiothérapie.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie, ou le décès toutes causes. La lecture radiologique a été réalisée en aveugle par un comité indépendant.

Les critères secondaires étaient :

- pourcentage de réponse objective
- survie globale
- qualité de vie

### Traitement et randomisation :

Une randomisation a été réalisée afin d'assigner les patients dans les groupes crizotinib et chimiothérapie, selon un ratio 1:1, stratifiée sur les paramètres suivants :

- critère ECOG (0-1, 2)
- présence de métastases cérébrales
- un traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant l'EGFR

Les patients recevaient soit :

- dans le groupe crizotinib 250 mg deux fois par jour, per os en continu
- dans le groupe chimiothérapie par cycles de 21 jours :
  - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle
  - ou
  - docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle

Le premier choix pour les patients randomisés dans le groupe chimiothérapie était le pemetrexed sauf si le patient en avait déjà reçu ou présentait une histologie de type épidermoïde<sup>4</sup>.

Chacun de ces traitements était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, décès, toxicité jugée inacceptable ou retrait du consentement.

<sup>4</sup> Le pemetrexed n'ayant pas l'AMM dans ce groupe histologique

### Critères d'inclusion :

- Sujets âgés de plus de 18 ans ayant un CPNPC ALK+\*,

\*Les patients devaient présenter une translocation ou inversion du gène ALK, confirmé au moyen d'une technique FISH (fluorescent in situ hybridation – hybridation fluorescente in situ) avec sondes de séparation. La recherche de l'anomalie génomique ALK a été faite dans un laboratoire central.

- Tumeur mesurable selon les critères RECIST,
- Statut ECOG entre 0 et 2,
- Patients ayant progressé après une chimiothérapie préalable à base de platine.

### Critères de non-inclusion :

- patient ayant reçu une thérapie préalable ciblant ALK ;
- traitement préalable par crizotinib ;
- histologie de type épidermoïde pour les patients randomisés dans le groupe pemetrexed
- neuropathie périphérique de grade 2 ou plus pour les patients, randomisés dans le groupe B, sous docetaxel ;
- réaction hypersensible aux médicaments contenant du polysorbate 80 pour les patients, affectés de manière aléatoire au groupe B, sous docetaxel;
- dysrythmies cardiaques persistantes de grade 2 selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE); une fibrillation auriculaire non contrôlée (quel que soit son grade), ou un intervalle QTc supérieur à 470 msec ;
- grossesse ou un allaitement ;
- antécédent de cancer (autre que le CPNPC actuel) ;
- présence d'une fibrose interstitielle ou d'une maladie pulmonaire interstitielle.

### Méthodologie statistique

La population en intention de traiter (ITT) était composée de tous les patients randomisés.

La population per protocole (PP) était composée de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement qui leur a été attribué lors de la randomisation.

La population évaluable pour la qualité de vie était composée de tous les patients randomisés ayant une évaluation de la qualité de vie à l'entrée dans l'étude et sous traitement.

Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en ITT.

Les critères de jugement (survie sans progression "PFS", survie globale "OS") ont été analysés selon la méthode de Kaplan-Meier avec test du log-rank unilatéral.

Les taux de réponses objectives ont été comparés par un test de Pearson et un test Cochrane Mantel Haenszel ajusté sur les variables de stratification.

Il n'était pas prévu d'analyse intermédiaire pour la PFS. L'analyse finale a été réalisée lors de la survenue de 217 événements (progression de la maladie ou décès).

Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue lors de l'analyse de la PFS. L'analyse finale de la survie globale sera réalisée lors de la survenue de 241 décès.

Le contrôle de l'inflation du risque alpha compte tenu de la répétition des tests statistiques a été réalisé selon une procédure de test avec diminution graduelle du risque dans l'ordre suivant: PFS, ORR et OS. La PFS et l'ORR ont été testés par un test unilatéral avec un niveau de signification égal à 0,025 (test bilatéral équivalent à 0,05). La survie globale a été testée par un test unilatéral pour un niveau égal à 0,0004 correspondant au nombre d'événements observés à la fin de l'analyse de la PFS.

## Résultats :

Un total de 347 patients a été inclus. L'âge médian était de 51 ans dans le groupe crizotinib et de 49 ans dans le groupe chimiothérapie. Plus de la moitié des patients de chaque groupe avaient un indice de performance ECOG évalué à 1 ou 2 en début du traitement.

L'histologie des cancers était principalement de type adénocarcinome dans les deux groupes de traitement (94,2% pour le groupe crizotinib et 92% pour le groupe chimiothérapie) et 35% des patients présentaient des métastases cérébrales.

**Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients**

	<b>Crizotinib N=173</b>	<b>Chimiothérapies N=174</b>
Sexe (n (%))		
Hommes	75 (43)	78 (45)
Femmes	98 (57)	96 (55)
Age (an)		
Médian	51	49
Minimum, Maximum	22, 81	24, 85
Indice de performance ECOG n (%)		
0	72 (41,6)	65 (37,4)
1	84 (48,6)	95 (54,6)
2	16 (9,2)	14 (8,0)
Statut tabagique n (%)		
Non fumeur	108 (62,4)	111 (63,8)
Ancien fumeur	59 (34,1)	54 (31,0)
Fumeur actuel	5 (2,9)	9 (5,2)
Classification histologique		
Adénocarcinome	164 (94,2)	160 (92,0)
Carcinome à grandes cellules	1 (<1,0)	3 (1,7)
Carcinome à cellules épidermoïde	0	1 (<1,0)
Carcinome adénoquameux	4 (2,3)	3 (1,7)
Autre	4 (2,3)	7 (4)
Présence de métastases cérébrales		
Oui	60 (34,7)	60 (34,5)
Non	113 (65,3)	114 (65,5)
Traitement antérieur reçus par inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant l'EGFR :		
Oui	20 (11,6)	21 (12,1)
Non	153 (88,4)	153 (87,9)

## Résultats du critère principal d'efficacité

Au 30 mars 2012, le Comité de revue indépendant a recensé un total de 227 patients ayant progressé ou décédés sous traitement (100/173 (57%) patients dans le groupe crizotinib et 127/174 (73%) dans le groupe chimiothérapie).

La médiane de survie sans progression a été de 7,7 mois dans le groupe crizotinib versus 3,0 mois dans le groupe chimiothérapie soit une différence absolue de 4,7 mois en faveur du groupe crizotinib (HR = 0,49 IC95% : [0,37 - 0,64] ; p <0,0001).

### Analyse en sous groupe :

Parmi les 174 patients randomisés dans le groupe chimiothérapie standard, 72 sur les 99 (73%) patients ayant reçu du pemetrexed ont progressé ou sont décédés et 54 sur les 72 (75%) patients ayant reçu du docetaxel ont progressé ou sont décédés.

La survie sans progression médiane a été de 7,7 mois dans le groupe crizotinib versus 4,2 mois dans le sous groupe pemetrexed et 2,6 mois dans le sous groupe docetaxel.

## Résultats des critères secondaires d'efficacité

### - réponse objective

Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe crizotinib (65,3%) que dans le groupe chimiothérapie 19,5%. Le hazard ratio (crizotinib:chimiothérapie) était de 3,4 (IC à 95% : 2,5 – 4,7) avec un  $p < 0,0001$ . Un hazard ratio supérieur à 1 indique une probabilité plus élevée de réponse dans le groupe crizotinib.

Le pourcentage de réponse objective chez les patients du sous groupe pemetrexed a été de 29,3% (IC95% : 21%, 39%) ( $p < 0,0001$  vs crizotinib) et de 6,9% dans le sous groupe docetaxel (IC95%: 2%, 16%) ( $p < 0,0001$  vs crizotinib).

### - survie globale

Lors de l'analyse du critère principal de l'étude, il n'a pas été observé de différence en termes de survie globale entre le groupe crizotinib et le groupe chimiothérapie (96 décès observés : 28% dans le groupe crizotinib versus 27% dans le groupe chimiothérapie. Le HR a été de 1,02 IC95% : [0,68 - 1,54] ;  $p = 0,539$ ).

Cette analyse correspond à une analyse intermédiaire de la survie globale (241 décès étaient requis pour l'analyse finale)

Au moment de l'analyse, 49% des patients du groupe crizotinib étaient toujours sous traitement versus 16% dans le groupe chimiothérapie (les patients ayant progressé pouvant recevoir du crizotinib dans l'étude 1005).

### - qualité de vie

Les résultats d'évaluation de la qualité de vie ont été hétérogènes : amélioration de certains items dont la fatigue, la dyspnée, l'insomnie, la douleur thoracique sous XALKORI en comparaison à la chimiothérapie alors que d'autres items évalués tels que la diarrhée et la constipation ont montré une détérioration dans le groupe XALKORI.

s'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec prudence.

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

### a/ Données de tolérance issues de l'étude comparative :

La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 17% dans le groupe crizotinib et de 14% dans le groupe chimiothérapie.

Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été : une élévation des transaminases (15,7% dans le groupe crizotinib versus 2,3% dans le groupe chimiothérapie), une embolie pulmonaire (5,2% vs 1,7% dans le groupe chimiothérapie), une neutropénie (13,3% versus 19,2% dans le groupe chimiothérapie),

### b/ Données de tolérance issues des études non comparatives (1001 et 1005) :

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 12,8% dans l'étude 1001 et de 12,1% dans l'étude 1005.

Dans l'étude 1001, l'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été de 51,7% et celle de grade 5 de 15,4%.

Dans l'étude 1005, l'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été de 34,6% et celle de grade 5 de 11,6%.

La principales toxicités ont été hématologiques (neutropénie) et hépatiques (augmentation de l'alanine aminotransférase).

## 08.3 Résumé & discussion

XALKORI (crizotinib) a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé sur la base de deux études non comparatives (une étude de phase I/II [étude 1001] et une étude de phase II [étude 1005]).

L'âge médian des patients était de 51 ans dans une étude et de 52 ans dans l'autre.

L'histologie des cancers était principalement de type adénocarcinome (de 93% à 98% fonction de l'étude).

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète<sup>5</sup> ou partielle<sup>6</sup>) a été de 53,3% dans l'étude 1001 et de 60,3% dans l'étude 1005. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune de ces deux études.

L'AMM attribuée était conditionnée à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie systémique utilisée à ce stade de la maladie.

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III (étude 1007) comparative versus chimiothérapie classique par docétaxel ou pemetrexed.

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte dont le critère de jugement principal est la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie, ou le décès toutes causes.

Le pourcentage de réponse objective et la survie globale ont été des critères secondaires.

Un total de 347 patients a été inclus avec un âge médian de 51 ans dans le groupe crizotinib et de 49 ans dans le groupe chimiothérapie. L'histologie de la tumeur était principalement de type adénocarcinome.

Le crizotinib a été supérieur à la chimiothérapie sur :

- la médiane de survie sans progression (critère principal) : 7,7 mois versus 3,0 mois soit une différence absolue de 4,7 mois en faveur du groupe crizotinib (HR = 0,49 IC95% : [0,37 - 0,64] ; p < 0,0001).

- le pourcentage de réponse objective : 65,3% versus 19,5%.

En revanche, la survie globale n'a pas été différente entre crizotinib et chimiothérapie : 28% versus 27% ; HR a été de 1,02 IC95% : [0,68 - 1,54] ; p = 0,539.

Les principaux événements indésirables de grades 3 ou 4 plus fréquents dans le groupe crizotinib que dans le groupe chimiothérapie ont été : élévation des transaminases (15,7% versus 2,3%), embolie pulmonaire (5,2% vs 1,7%) et neutropénie (13,3% versus 19,2%)

---

<sup>5</sup> disparition de toutes les lésions tumorales

<sup>6</sup> réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules diffère selon le stade du cancer.

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

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

En première ligne, le traitement de référence repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine ou au carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine.

Les molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel), la vinorelbine et le pemetrexed. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ne sont pas indiqués chez ces patients.

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacicumab peut également être ajouté à l'association « molécule de troisième génération-sels de platine ».

En deuxième ligne, le traitement de référence est une monothérapie par une chimiothérapie de troisième génération (pemetrexed réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde ou docétaxel), ou une thérapie ciblée (erlotinib ou géfitinib si celui-ci n'a pas été administré en première ligne). Cependant, aucun bénéfice en survie ou d'autres effets cliniquement significatifs n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative. Ces traitements sont maintenus jusqu'à progression de la maladie.

Le CBNPC ALK+ est un sous-ensemble moléculaire du CBNPC récemment identifié (Soda et al, 2007)<sup>7</sup>. Ainsi, les thérapies actuellement disponibles pour les patients atteints de CBNPC ALK+ sont les traitements habituels du CBNPC sans prise en compte de l'anomalie génomique et il n'y a pas de recommandations spécifiques pour ce sous-groupe de patients.

XALKORI, inhibiteur de tyrosine kinase, est le premier médicament ciblant la mutation ALK+ (4,6% des patients) ayant une AMM dans le CBNPC. C'est un traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petite cellule ALK+.au stade avancé.

---

<sup>7</sup> Soda M, Choi YL, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature Publishing Group 2007 ; 448 :561-566

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
- ▀ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative ;
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important ;

#### ▀ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 3<sup>ème</sup> chez la femme et constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de XALKORI (patients présentant un CBNPC anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif -<5% des patients- et avancé), en seconde ligne de traitement, peut être considéré comme faible du fait du nombre très restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles, notamment d'un essai versus chimiothérapie par docétaxel ou pemetrexed montrant un gain absolu de 4,7 mois sur la survie sans progression en faveur de XALKORI avec une amélioration significative de la réponse objective ainsi que de la qualité de vie, un impact supplémentaire modéré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est attendu chez les patients traités par XALKORI en seconde ligne par rapport à la chimiothérapie. Il est à noter par contre une absence de différence en termes de survie globale.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable.

Par ailleurs, au même titre que les chimiothérapies orales, XALKORI est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté.

Toutefois, d'un point de vue populationnel, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XALKORI dans cette indication.

- ▀ Il existe une alternative médicamenteuse représentée par la chimiothérapie classique sans ciblage de la mutation ALK + ;
- ▀ Il s'agit d'un traitement de seconde intention ;

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI est important dans le traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif au stade avancé.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé en deuxième ligne et par rapport au docétaxel ou au pemetrexed.

## 010.3 Population cible

Les patients éligibles à un traitement par XALKORI sont les patients adultes ayant reçu un traitement antérieur par chimiothérapie pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé.

La population cible incidente de XALKORI dans le CBNPC non épidermoïde ALK positif peut être estimée à partir des données suivantes :

En France le cancer du poumon représente, selon les projections 2011, environ 39 500 nouveaux cas par an.

Le cancer du poumon non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 33 575 cas par an.

Environ 65% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique d'emblée (stade IIIb- IV) soit 21 824 cas.

Environ 35% des patients sont diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé (stade I- IIIa), parmi ces patients 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit 4 701 cas.

Ainsi, la population éligible à un traitement de première ligne pour un CBNPC est estimée à environ 26 525 patients.

Environ 65% des CBNPC sont de sous-type non épidermoïde soit 17 241 cas.

Parmi ces derniers, environ 4,6% sont ALK positif, soit 793 patients

Environ 80% des patients atteints de CBNPC non épidermoïde ALK positif recevront une seconde ligne de traitement après échec du traitement antérieur soit environ 630 patients.

La population cible de XALKORI dans le CBNPC non épidermoïde ALK positif avancé et précédemment traité est estimée à environ 630 patients par an.

**Au total, la population cible de XALKORI est estimée à environ 630 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ et au stade avancé.**

### ► Conditionnements

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

### ► Taux de remboursement proposé : 100%