

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase**Progrès thérapeutique modéré
en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+**

L'essentiel

- ▶ XALKORI a une AMM conditionnelle chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), *anaplastic lymphoma kinase* positif (ALK+) et avancé.
- ▶ Compte tenu d'un ciblage des tumeurs exprimant la mutation ALK+ et d'une efficacité sur la survie sans progression sans impact démontré sur la survie globale, il apporte un progrès thérapeutique modéré par rapport au docétaxel ou au pemetrexed dans la prise en charge de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules diffère selon le stade de la maladie auquel est posé le diagnostic. Seuls 25 à 30 % des patients sont diagnostiqués au stade précoce tandis que 25 à 30 % le sont au stade localement avancé et 40 % au stade métastatique.
 - Au stade précoce, le traitement de référence du CBNPC est chirurgical.
 - Aux stades avancés (localement avancé et/ou métastatique), le traitement est médical et orienté par la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR et par d'autres critères comme la nature histologique de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.
 - En première ligne : sel de platine (cisplatine ou, en cas de contre-indication, carboplatine) associé à une des molécules ayant montré un bénéfice, soit gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine et pemetrexed. Le bévacizumab peut être ajouté si la tumeur est à prédominance non épidermoïde.
 - En deuxième ligne : monothérapie maintenue jusqu'à progression de la maladie. Pemetrexed si la tumeur est à prédominance non épidermoïde, ou docétaxel, ou thérapie ciblée. Aucun bénéfice en survie ou autre effet cliniquement significatif n'a été démontré lorsque la tumeur était EGFR négative.
- Le CBNPC ALK+ est un sous-ensemble moléculaire du CBNPC récemment identifié chez 4,6 % des patients. En l'absence de recommandations spécifiques, le traitement est celui du CBNPC sans prise en compte de l'anomalie génomique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

XALKORI est le premier médicament ciblant la mutation ALK+ (4,6 % des patients) dans le CBNPC. C'est un traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé. Sa prescription nécessite donc la détermination préalable de la translocation ALK, réalisable au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire dont il existe environ une par région.

Données cliniques

Le crizotinib a été évalué dans deux études non comparatives et un essai *versus* chimiothérapie.

- Les deux études non comparatives ont été conduites chez 376 patients ayant un CBNPC ALK+ au stade avancé. Il s'agissait d'un adénocarcinome dans 93 % et 98 % des cas selon l'étude. Le pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 53,3 % et 60,3 % dans chaque étude. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune de ces études.

- L'essai randomisé a comparé en ouvert le crizotinib à une chimiothérapie classique par docétaxel ou pemetrexed chez 347 patients, d'âge médian 51 ans dans le groupe crizotinib et 49 ans dans le groupe chimiothérapie, et dont la tumeur était principalement un 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 un gain absolu de 4,7 mois (HR = 0,49 ; IC 95 % : [0,37 - 0,64] ; p < 0,0001).
 - le pourcentage de réponses objectives : 65,3 % *versus* 19,5 %.
 - Le crizotinib n'a pas été différent de la chimiothérapie sur la survie globale : 28 % *versus* 27 % ; HR = 1,02 ; IC 95 % : [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 %) et embolie pulmonaire (5,2 % vs 1,7 %).

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XALKORI est important en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) ALK positif au stade avancé.
- XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) par rapport au docétaxel ou au pemetrexed en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

