

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 octobre 2015****ZYKADIA 150 mg, gélule**
B/150 (CIP : 34009 300 156 9 8)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	céritinib
Code ATC (2015)	L01XE28 (inhibiteurs de protéine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L. 162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

SMR	Important
ASMR	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3^{ème} ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de l'étude pivot, ZYKADIA est un traitement de troisième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ en échec au crizotinib.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	6 mai 2015 (AMM conditionnelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement ATU nominative (12 mars 2013), ATU de cohorte (6 octobre 2014)
Classification ATC	2015 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XE : Inhibiteurs de protéine kinase L01XE28 : céritinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de ZYKADIA, inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant le réarrangement ALK+ dans le cancer bronchique après échec d'une thérapie ciblée par crizotinib.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Zykadia est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée de Zykadia est de 750 mg une fois par jour, par voie orale, à la même heure chaque jour.

La dose maximale recommandée est de 750 mg par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit rattraper la dose oubliée sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Zykadia doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 300 mg par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer du poumon constitue en France le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1ère cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave,

engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

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

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

D'après les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétiques moléculaire en 2013, environ 3,5% des patients atteints de CBNPC présentent des réarrangements génomiques activant le gène ALK (ALK+). Ces cancers sont quasiment tous des adénocarcinomes et très rarement d'autres types (carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules). Le réarrangement le plus fréquent chez ces patients est une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion EML4-ALK. Le plus souvent, les remaniements ALK aboutissent à une activation constitutive de la protéine et des voies de signalisation en aval contrôlant la prolifération et la survie cellulaire¹.

Ainsi, le CBNPC ALK+ concerne une population cible limitée car associée à un réarrangement chromosomique dont l'incidence est rare.

Par ailleurs, des études ont montré que, par rapport aux autres sous-types de CBNPC, les patients ALK+ ont un pronostic particulièrement sombre avec un risque :

- de progression ou de rechute qui peut être doublé,
- de métastase secondaire nettement supérieur (28,3% chez les ALK+ versus 10,0% chez les EGFR+) et, notamment, concernant les métastases extra-thoraciques (34% chez les ALK+ versus 8% chez les EGFR+)². A noter que le nombre de métastases par patient est également plus élevé chez les patients ALK+ (en moyenne 3,6 sites versus 2,5 sites).
- d'atteinte péricardique (20% versus 5-10%) et pleurale (73% versus <45%) 2 à 3 fois plus élevé³,

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux à cette spécialité disposant d'une indication chez les patients progressant après crizotinib.

Toutefois, des chimiothérapies cytotoxiques sans action spécifique sur le récepteur ALK sont utilisées en pratique clinique pour le traitement de 3ème ligne du CBNPC avancé ou métastatique représentées par :

- ✓ docétaxel (TAXOTERE et ses génériques) indiqué dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure ;
- ✓ erlotinib (TARCEVA), thérapie ciblée, indiquée dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

¹ INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Novembre 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/810-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-dactivite-2013>

² Yang P, Kulig K, Boland J, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2012;7:90-7.

³ Doebele RC, Lu X, Sumey C et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. Cancer 2012 ;118:4502-11

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM spécifique au traitement du cancer bronchique avec réarrangement ALK+ après échec du crizotinib.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
USA	29/04/2014		ZYKADIA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.
Canada	NA	Evaluation en cours	--
Japon	NA	Evaluation en cours	--
Europe	NA	Evaluation en cours	--

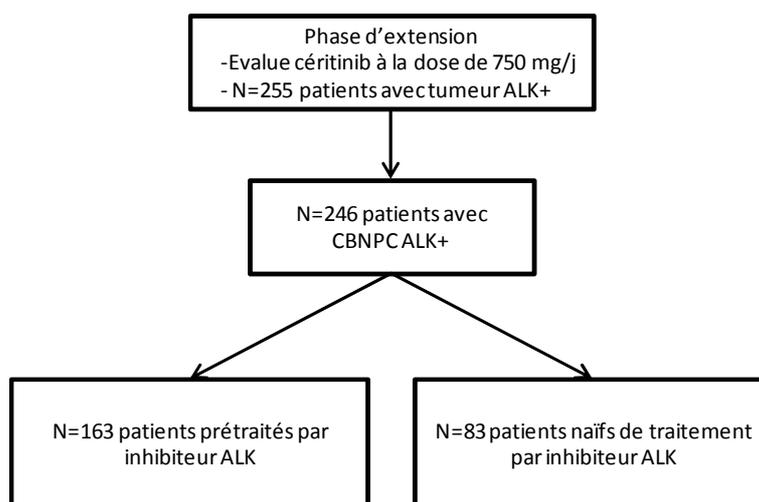
08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de deux études cliniques non comparatives (étude ASCEND-1 [CLDK378X2101] et ASCEND-2 [CLDK378A2201]), présentées ci-dessous.

08.1 Efficacité

Etude ASCEND-1

Etude de phase I non comparative comprenant une phase de détermination de la dose maximale tolérée suivie d'une phase d'extension ayant évalué céritinib à la dose de 750 mg/j, chez des patients prétraités ou non par crizotinib et présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK+, localement avancé ou métastatique.



Objectif principal :

L'objectif principal de la phase d'escalade de dose était de déterminer la dose maximale tolérée de céritinib administré quotidiennement par voie orale. Cette analyse n'est pas détaillée dans le présent dossier.

Objectifs secondaires :

Evaluation de l'efficacité anti-tumorale de céritinib et caractérisation de son profil de tolérance à la dose recommandée (déterminée lors de la phase d'escalade de dose), notamment par l'évaluation des critères suivants :

- le taux de réponse objective (ORR), évalué par l'investigateur et par un comité de surveillance indépendant (BIRC), qui était défini par l'obtention au cours du traitement d'une réponse complète ou partielle. La réponse tumorale était évaluée par CT scan/IRM selon les critères RECIST.
- la durée de la réponse (DOR), évaluée par l'investigateur et par le BIRC, mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle, jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues),
- la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur et par le BIRC, qui était définie par le délai entre la date d'initiation du traitement par céritinib et la date d'observation d'une progression de la maladie (documentée radiologiquement) ou du décès du patient (toutes causes confondues),
- la fréquence des EI, EIG, EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et des EI d'intérêt.

Objectifs exploratoires :

La survie globale (OS), définie par le délai entre la date d'initiation du traitement par céritinib et la date de décès du patient (toutes causes confondues)

Résultats :

Lors de la phase d'escalade de dose, tous les patients ont reçu la dose initiale de 50 mg/j puis celle-ci a été augmentée jusqu'à atteinte de la dose maximale tolérée. Celle-ci a été définie à 750 mg/j.

Lors de la phase d'extension, l'ensemble des patients inclus ont reçu céritinib à la dose de 750 mg/j.

Tableau 1 : synthèse des données d'efficacité de l'étude de phase I

céritinib 750 mg	
N = 163	
Durée du suivi	10,2
Médiane (mois) (min – max)	(0,1–24,1)
Taux de réponse objective	
Selon l'investigateur	
n (%)	92 (56,4)
(IC à 95%)	(48,5-64,2)
Selon le CRIA	
n (%)	75 (46,0)
(IC à 95%)	(38,2-54,0)
Durée de la réponse*	
Selon l'investigateur	
Médiane (mois)	8,3
(IC à 95%)	(6,8-9,7)
Selon le CRIA	
Médiane (mois)	8,8
(IC à 95%)	(6,0-13,1)
Survie sans progression	
Selon l'investigateur	
Médiane (mois)	6,9
(IC à 95%)	(5,6-8,7)
Selon le CRIA	
Médiane (mois)	7,0
(IC à 95%)	(5,7-8,6)
Survie globale	
Médiane (mois)	16,7
(IC à 95 %)	(14,8-NE)

CRIA : comité indépendant de relecture

NE = non estimable

*Inclut uniquement les patients ayant présenté une RC ou RP confirmée

Le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 56,4% selon les investigateurs et de 46% selon le comité indépendant avec une durée médiane de réponse de 8,3 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 6,9 mois et celle de la survie globale de 16,9 mois.

Etude ASCEND-2

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du céritinib à la dose de 750 mg/j, chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK+, localement avancé ou métastatique en échec au crizotinib.

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude était le taux de réponse objective (ORR) évalué par l'investigateur et défini par l'obtention au cours du traitement d'une réponse complète ou partielle. La réponse tumorale était évaluée par CT scan/IRM selon les critères RECIST.

Objectifs secondaires :

- durée de maintien de la réponse, évaluée par l'investigateur et par un comité de surveillance indépendant (BIRC), et mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle, jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues),
- taux de contrôle de la maladie, évalué par l'investigateur et par un BIRC selon les critères RECIST version 1.1, et qui était défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable,

- délai avant obtention de la réponse, évalué par l'investigateur et par un BIRC, et mesuré entre la date d'initiation du traitement par céritinib et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle,
- taux de réponse objective intracrânienne, évalué par l'investigateur et par un BIRC, et qui était défini par la proportion de patients présentant des métastases cérébrales et obtenant une réponse complète ou partielle concernant ces lésions,
- ORR évalué par un BIRC,
- survie sans progression, évaluée par l'investigateur et par un comité de surveillance indépendant (BIRC), et qui était définie par le délai entre la date d'initiation du traitement par céritinib et la date d'observation d'une progression de la maladie (documentée radiologiquement) ou du décès du patient (toutes causes confondues).
- survie globale, définie par le délai entre la date d'initiation du traitement par céritinib et la date de décès du patient (toutes causes confondues),
- profil de tolérance du céritinib.

Principaux critères d'inclusion* :

Patients :

- âgés de 18 ans ou plus,
- avec un diagnostic histologique ou cytologique de CBNPC de stade IIIB ou IV et un réarrangement ALK défini par au moins 15% de cellules tumorales positives (évalué par le test *Vysis ALK break-apart FISH*),
- ayant présenté une progression de la maladie au cours du traitement par crizotinib ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de crizotinib administrée, quel que soit les antécédents de régression de la maladie :
 - crizotinib était le dernier traitement anticancéreux systémique reçu par le patient avant l'inclusion dans l'étude (la radiothérapie n'est pas considérée comme un traitement anticancéreux systémique),
 - si un patient a reçu un premier traitement par crizotinib avant une chimiothérapie cytotoxique, puis un second traitement par crizotinib après la chimiothérapie cytotoxique, ce patient est autorisé à être inclus dans l'étude, cependant il doit avoir expérimenté une progression de la maladie lors du traitement par crizotinib le plus récent,
 - les patients devaient avoir reçu la dernière dose de crizotinib au moins une semaine avant l'administration de la première dose de céritinib, et ne devaient plus présenter de toxicité induite par le crizotinib,
- ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique dans le cadre du traitement du CBNPC de stade IIIB ou IV (1 à 3 lignes de chimiothérapie ayant inclus un traitement à base de dérivé du platine). A noter :
 - qu'un traitement par erlotinib ou gefitinib ne comptait pas comme une ligne de chimiothérapie cytotoxique,
 - qu'un traitement néoadjuvant ou adjuvant par chimiothérapie cytotoxique pour le traitement curatif du CBNPC comptait comme une ligne de traitement si une rechute avait eu lieu dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement,
- chez qui la toxicité des traitements anticancéreux précédents était redescendue à un grade ≤ 2 . Toutefois, les patients présentant des nausées et vomissements et/ou des diarrhées de grade 2 persistants malgré un traitement de support optimal ne pouvaient être inclus dans l'étude. En outre, les patients présentant une alopecie pouvaient être inclus dans l'étude quel que soit le grade de cet événement,
- un score de performance de 0 à 2 selon l'échelle de l'OMS.

Principaux critères de non inclusion :

Patients :

- avec des métastases symptomatiques du système nerveux central, qui étaient neurologiquement instables ou qui ont nécessité une augmentation des doses de corticoïdes afin de contrôler les symptômes au cours des 2 semaines précédant l'inclusion,
- avec des antécédents de méningite carcinomateuse,
- présentant actuellement ou ayant des antécédents de maladie tumorale autre que le CBNPC, diagnostiqué et/ou nécessitant un traitement au cours des 3 années précédant l'inclusion. Les carcinomes basocellulaires, carcinomes à cellules squameuses et tumeurs *in situ* totalement réséqués constituent des exceptions à ce critère de non inclusion,
- avec une maladie cardiaque non contrôlée telle que :
 - angor instable ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 - antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de grade NYHA III-IV,
 - hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg avec ou sans traitement antihypertenseur),
 - arythmie ventriculaire,
 - arythmie supraventriculaire et nodale ou autre arythmie cardiaque non contrôlée par un traitement,
 - intervalle QTc > 470 ms sur l'électrocardiogramme (ECG).

Traitements étudiés : l'ensemble des patients inclus ont reçu cériatinib à la dose de 750 mg/j.

Les doses pouvaient être diminuées par palier de 150mg suite à la survenue d'événements indésirables de grade 3-4 ou de grade 2 jugés intolérables. La dose la plus faible pouvant être reçue était de 300 mg/j.

Méthode d'analyse statistique :

Concernant le critère de jugement principal, l'ORR était estimée par l'investigateur selon les critères RECIST, et exprimée avec son IC95 exact. Pour ce critère de jugement, un seuil de 25% a été fixé en dessous duquel l'ORR était jugé insuffisant. Par conséquent, l'hypothèse nulle ORR $\leq 25\%$ était testée avec un risque α unilatéral de 0,025 basé sur une distribution binomiale exacte.

Concernant les critères de jugement secondaire :

- ✓ l'ORR (évalué par un BIRC), l'ORR et le DCR étaient estimés et exprimés avec leur IC95 binomial exact,
- ✓ la DOR, la PFS et l'OS étaient décrites en utilisant une méthode de Kaplan Meier,
- ✓ le TTR était exprimé par intervalles de 2 mois en utilisant une méthode statistique descriptive.

Résultats :

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

Tableau 2 : Etude ASCEND-2 - Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients

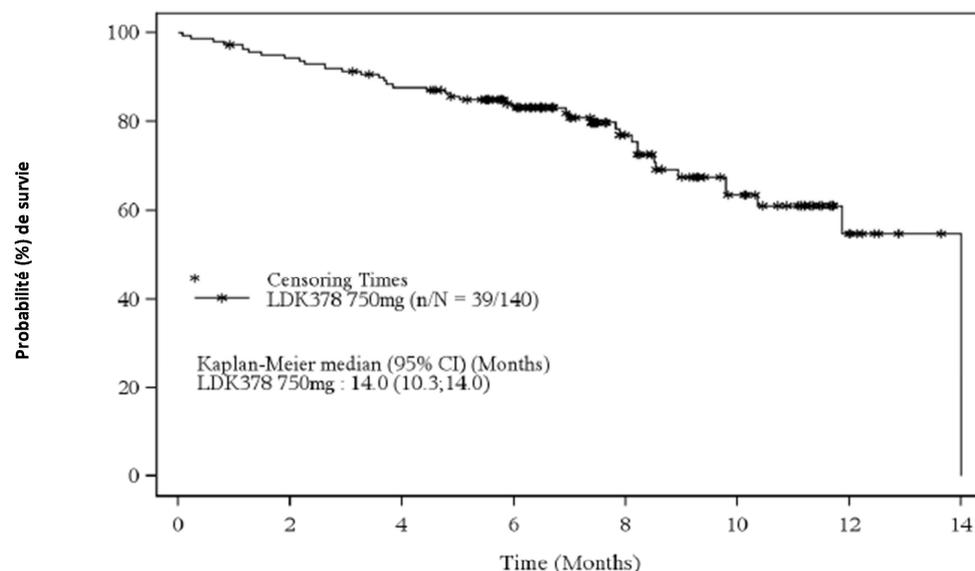
ASCEND-2	Céritinib N=140
Age, ans	
Moyenne (ET)	51,2 (11,6)
< 65 ans, n (%)	122 (87,1)
≥ 65 ans, n (%)	18 (12,9)
Sexe, n (% patients)	
Hommes	70 (50,0)
Femmes	70 (50,0)
Type, n (% patients)	
Caucasien	84 (60,0)
Asiatique	53 (37,9)
Autre	3 (2,1)
IMC, kg/m²	
Moyenne (ET)	23,7 (4,8)
Score ECOG, n (%)	
0	42 (30,0)
1	78 (55,7)
2	20 (14,3)
Site de la tumeur initiale, n (%)	
Poumon	140 (100,0)
Histologie/Cytologie, n (%)	
Adénocarcinome	129 (92,1)
Carcinome épidermoïde	3 (2,1)
Autre*	8 (5,7)
Site des métastases, n (%)	
Cerveau	100 (71,4)
Os	81 (57,9)
Ganglions lymphatiques	73 (52,1)
Foie	52 (37,1)
Plèvre	52 (37,1)
Poumon	47 (33,6)
Surrénale	14 (10,0)
Rein	9 (6,4)
Tissus mous	3 (2,1)
Autres	37 (26,4)
Atteinte thoracique, n (%)	
Poumon ou plèvre/épanchement pleural ou ganglions thoraciques	129 (92,1)
<i>Poumon</i>	115 (82,1)
<i>Plèvre/Epanchement pleural</i>	60 (42,9)
<i>Ganglion thoracique</i>	59 (42,1)
Somme des diamètres tumoraux (SOD), cm	
Investigateur : Moyenne (ET)	6,7 (6,2)
BIRC : Moyenne (ET)	4,9 (4,7)
Ancienneté de la maladie, mois	
Premier site tumoral : Moyenne (ET)	33,8 (28,0)
Première récurrence/progression : Moyenne (ET)	11,4 (16,2)
Dernière récurrence/progression : Moyenne (ET)	2,0 (2,6)
Antécédents de traitement, n (%)	
Chirurgie	37 (26,4)
Radiothérapie	99 (70,7)
Nombre de lignes de traitement antérieur :	
2	61 (43,6)
3	50 (37,5)
4	17 (12,1)
5	10 (7,1)
6	1 (0,7)
7	1 (0,7)

* Inclus carcinome à cellules adénoquameuses, carcinome bronchioalvéolaire, adénocarcinome mucineux, papillaire séreux, carcinome non différencié et autres.

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

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

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale



Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14
No. of patients still at risk	140	131	120	94	53	29	8	0

- Taux de réponse objective (ORR) chez les patients avec métastases cérébrales

Au total 100 patients présentaient des métastases cérébrales à l'inclusion.

L'analyse sur l'effet du traitement sur les métastases cérébrales a concerné 20 patients selon les investigateurs (20/140) et 32 patients selon l'analyse réalisée par le comité indépendant (32/140).

Une réponse complète a été notée chez 2 patients selon les investigateurs et aucun cas selon le comité indépendant.

Tableau 3 : OIRR évalué par l'investigateur ou par le BIRC, à la date de point

ASCEND-2	Céritinib n=140	
	Investigateur	BIRC
Nombre de patients ayant des métastases intracrâniennes cibles, n/N	20/140	32/140
Meilleure réponse intracrânienne, n (%)		
<i>Réponse complète</i>	2 (10,0)	0
<i>Réponse partielle</i>	5 (25,0)	10 (31,3)
<i>Maladie stable</i>	9 (45,0)	17 (53,1)
<i>Progression de la maladie</i>	36 (15,0)	0
<i>Inconnue</i>	1 (5,0)	5 (15,6)
OIRR (%)	35,0	31,3
[IC ₉₅]	[15,4 ; 59,2]	[16,1 ; 50,0]

Tableau 4 : synthèse des données d'efficacité de l'étude de phase II

	céritinib 750 mg
	N = 140
Durée du suivi	7,4
Médiane (mois) (min – max)	(0,1–14,0)
Taux de réponse objective	
Selon l'investigateur	
n (%)	52 (37,1)
(IC à 95%)	(29,1-45,7)
Selon le CRIA	
n (%)	48 (34,3)
(IC à 95%)	(26,5-42,8)
Durée de la réponse*	
Selon l'investigateur	
Médiane (mois)	9,2
(IC à 95%)	(5,6-NE)
Selon le CRIA	
Médiane (mois)	9,2
(IC à 95%)	(5,5-NE)
Survie sans progression	
Selon l'investigateur	
Médiane (mois)	5,7
(IC à 95%)	(5,3-7,4)
Selon le CRIA	
Médiane (mois)	6,1
(IC à 95%)	(5,4-7,4)
Survie globale	
Médiane (mois)	14,0
(IC à 95 %)	(10,3-14,0)

CRIA : comité indépendant de relecture

NE = non estimable

*Inclut uniquement les patients ayant présenté une RC ou RP confirmée

08.2 Tolérance

A partir des données groupées principalement des études de phase I (ASCEND-1) et II (ASCEND-2), on note que les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sous céritinib ont été :

- des événements gastro-intestinaux (jusqu'à 80% des patients) généralement de faible sévérité (seulement 5% de diarrhées et de nausées de grades 3-4) avec moins de 2% des patients ayant présenté un EIG et moins de 1% ayant arrêté le traitement pour ce type EI. Ces EI ont conduit à une réduction de la dose ou une interruption temporaire de céritinib chez environ 1/3 des patients.
 - une augmentation des ALAT, ASAT et GGT (jusqu'à 40% des patients) associée à des événements d'hépatotoxicité retrouvés chez 53,1% des patients. Les événements graves ont été notés chez 2,3% des patients concernés,
 - des troubles généraux tels que fièvre, fatigue et asthénie, retrouvés chez environ 1/3 des patients mais de sévérité limitée dans la majorité des cas (5,5% de fatigue de grades 3-4).
- D'autres EI considérés comme des effets de classe des inhibiteurs des tyrosines kinases d'ALK outre les hépatotoxicités, font l'objet d'un suivi de tolérance particulier. Il s'agit des :
- pneumopathies, qui étaient globalement peu fréquentes (3,4% des patients), mais graves dans plus de la moitié des cas, et fréquemment jugées reliées au traitement,
 - prolongations de l'intervalle QT, retrouvées chez moins de 10% et de niveau de sévérité faible dans la majorité des cas,
 - hyperglycémies, rapportées par environ 1 patient sur 10, mais considérées comme grave chez 2,5% des patients, et également rarement jugées reliées au traitement,
 - bradycardies, rapportées par environ 1 patient sur 10, non grave et asymptomatique.

08.3 Données d'utilisation

Le céritinib (ZYKADIA) est disponible en France depuis le 12 mars 2013, d'abord dans le cadre d'une ATU nominative, puis d'une ATU de cohorte depuis le 6 octobre 2014.

L'indication de l'ATU de cohorte était la suivante : « traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique chez des patients pré-traités par crizotinib présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours avec le céritinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ».

Les données issues des ATU (nominatives et de cohorte) avec un traitement par céritinib chez 161 patients prétraités par crizotinib atteints de CBNPC ALK+ jusqu'au 1er mars 2015, permettent de disposer d'informations sur la pratique clinique française, notamment sur les médicaments utilisés lors des lignes successives de traitement. La moyenne d'âge des patients était de 57,2 ans avec un état général conservé (score ECOG 0 à 1) noté chez 70% des cas.

Le céritinib a été essentiellement prescrit comme traitement de rattrapage chez les patients ayant reçu le crizotinib en 2ème et 3ème ligne (82,4%).

Les données d'efficacité recueillies ont concerné 78 parmi les 161 inclus et suivi soit 48% de la population du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT). Par conséquent, elles ne peuvent être retenues.

08.4 Résumé & discussion

Le céritinib (ZYKADIA) a obtenu une AMM conditionnelle le 06 mai 2015 dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Les données d'efficacité sont fondées principalement sur une étude de phase II non comparative (étude ASCEND 2). Un total de 140 patients a été inclus dans cette étude avec un âge médian de 51 ans. La grande majorité des patients présentait un adénocarcinome (92,1%). Près de la moitié des patients (43,6%) étaient en échec à 2 lignes de traitement et environ un tiers (37,5%) à 3 lignes de traitement.

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

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

Les données de tolérance sont limitées et issues principalement des études de phase I (ASCEND-1) et II (ASCEND-2), on note que les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- des événements gastro-intestinaux (diarrhées et nausées) et hépatiques (augmentation des ALAT, ASAT et GGT associée à des événements d'hépatotoxicité retrouvés chez 53,1% des patients)
- des troubles généraux tels que fièvre, fatigue et asthénie, retrouvés chez environ 1/3 des patients.

Le RCP de ZYKADIA précise qu'afin de confirmer l'efficacité du céritinib dans le traitement des patients préalablement traités par crizotinib, le titulaire de l'AMM devra soumettre notamment les résultats finaux de l'étude d'efficacité de phase III A2303 comparant le céritinib à la chimiothérapie (monothérapie par docétaxel ou pemetrexed en 3^{ème} ligne⁴).

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112?term=ceritinib&phase=2&rank=2>

08.5 Programme d'études

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité du céritinib dans le traitement des patients préalablement traités par chimiothérapie et crizotinib, le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats finaux de l'étude d'efficacité de phase III A2303 comparant le céritinib à la chimiothérapie.	30 septembre 2018
Afin de confirmer l'efficacité du céritinib dans le traitement des patients préalablement traités par crizotinib, le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats finaux de l'étude de phase II d'efficacité en bras unique A2201.	30 juin 2016

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 un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : pemetrexed, gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine.

Le CBNPC ALK+ est un sous-ensemble moléculaire du CBNPC récemment identifié (Soda et al, 2007). Le crizotinib représente actuellement le traitement de choix en deuxième ligne de traitement chez ces patients.

Les recommandations récentes de l'Inca préconisent en cas de cancer bronchique non à petites cellules métastatique ALK+, la mise en place d'une chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed suivie d'une maintenance par pemetrexed. En cas de progression ou de toxicité, un traitement de seconde ligne par crizotinib est alors recommandé. Toutefois, chez les patients présentant une contre-indication avérée aux sels de platine et pemetrexed, un traitement par crizotinib peut alors être initié en première ligne après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Enfin, en cas de progression lente et peu symptomatique sous traitement par crizotinib, celui-ci peut être maintenu⁵.

Place de ZYKADIA dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données de l'étude pivot, ZYKADIA est un traitement de troisième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ en échec au crizotinib.

⁵ INCa. Recommandations Professionnelles. Cancer du poumon non à petite cellules. Forme localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. mars 2015. Disponible en ligne : http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9603-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-formes-localisees-non-operables-localement-avancees-et-metastatiques-recommandations-argumentees

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/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse représentée par la chimiothérapie classique sans ciblage du réarrangement ALK +.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de troisième ligne.
- ▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer tous sexes confondus*. En termes d'incidence, il se situe au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 4^{ème} rang des cancers féminins*. Il constitue un fardeau de santé publique majeur. Le poids sur la santé publique du 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 ZYKADIA (patients présentant un CBNPC anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé, préalablement traités par crizotinib), 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 [essentiellement un essai de phase II non comparatif montrant une médiane de survie sans progression de près de 6 mois, une médiane de survie globale de 14 mois, un taux de réponse objective pour seulement un tiers des patients et pour une durée d'environ 9 mois], il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie chez les patients traités par ZYKADIA en troisième ligne par rapport à la chimiothérapie.

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

Par ailleurs, au même titre que les chimiothérapies orales, ZYKADIA 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.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ZYKADIA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la commission considère que le service médical rendu par ZYKADIA est important dans l'indication « traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie en 3^{ème} ligne, la commission de la Transparence attribue à ZYKADIA une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

010.3 Population cible

La population cible de ZYKADIA est représentée par l'ensemble des patients présentant un CBNPC ALK+ avancé ou métastatique étant prétraités par crizotinib.

Les données épidémiologiques récentes indiquent qu'en 2012⁶, 39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France. De plus, le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé ou métastatique⁷ représentant ainsi environ 22 830 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 4 300 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 27 130 nouveaux patients présentent un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas⁸, avec un réarrangement ALK dans 3,5% des cas, soit environ 617 patients.

Concernant les antécédents de traitement, 80% des patients CBNPC ALK+ avancé ou métastatique de sous type non épidermoïde reçoivent une deuxième ligne de traitement après échec d'un traitement antérieur, soit 495 patients.

Depuis l'avènement des inhibiteurs ALK, les patients ont l'opportunité de recevoir un nombre plus important de lignes de traitement. Ainsi, d'après avis d'expert et de récentes publications⁹, environ 80% des patients traités en 2^{ème} ligne recevront une troisième ligne de traitement. Par conséquent, environ 400 patients pourraient recevoir ZYKADIA dans le cadre de son indication.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib ».

► Conditionnement

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

⁶ INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html>

⁷ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-461.

⁸ HAS. Avis de la CT du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI

⁹ Ou S-H, Janne P, Bartlett C, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;24:415-22

Annexe 1

➤ Critères RECIST 1.1

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.

➤ Critères RECIST 1.0

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.