

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

crizotinib

## XALKORI 200 et 250 mg,

gélule

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Lymphome anaplasique à grandes cellules
- Enfant (≥ 6 ans à 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 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) <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire chez l'enfant à partir de 6 ans.</p> <p>Selon les recommandations en vigueur concernant la prise en charge du LAGC pédiatrique ALK-positif en rechute ou réfractaire (<i>European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma</i>)<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.

**Amélioration  
du Service mé-  
dical rendu  
(ASMR)**

**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 ≥ 6 ans à < 18 ans).**

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 complète 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) 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 ≥ 6 ans à < 18 ans).

**Population  
cible**

La population cible est estimée à **10** patients par an en France.

**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, de préférence exhaustif, incluant 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 6 ans, à la lumière de ces données et de toutes

nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans à compter de la date de cet avis.

**Recommandations particulières**

Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Étude ADVL0912	11
3.2.2 Étude A8081013	13
3.2.3 Projet AcSé crizotinib	14
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues des études cliniques	14
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.3.3 Données issues du PSUR	18
3.3.4 Données issues du RCP	18
3.4 Données d'utilisation	19
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

# 1. Contexte

<b>Cadre procédural de l'avis</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>DCI (ATC)</b> <b>Présentations concernées*</b>	<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>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	PFIZER SAS (Exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Indication de l'AMM</b> : « Traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 6</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire ».</li> </ul>
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012</p> <p>Date du rectificatif et teneur : 28 octobre 2022 relatif à la variation EMEA/H/C/002489/II/0072 autorisant 2 indications pédiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 6</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire ;</li> <li>– dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de <math>\geq 6</math> à <math>&lt; 18</math> ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) <i>anaplastic lymphoma kinase</i> (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p><b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 08/10/2020 dans « le traitement du lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes »</li> <li>– Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-AMM octroyée par la HAS le 21/07/2022 dans la même indication que l'ATU de cohorte « traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou</li> </ul>

	<p>réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes »</p> <p><b>À noter que l'indication couverte par l'ATU de cohorte puis par l'AAP pré-AMM est plus large que celle de l'AMM qui n'inclut pas les jeunes adultes.</b></p>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>La posologie recommandée de XALKORI chez les patients pédiatriques atteints de LAGC est de 280 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action</b>	<p>Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase ALK (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>) et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK).</p>
<b>Information au niveau international sur l'indication évaluée*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Europe</b> : XALKORI (crizotinib) est actuellement pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM et il est en cours d'évaluation pour sa prise en charge au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.</li> <li>– <b>Etats-Unis</b> : le libellé d'AMM de XALKORI (crizotinib) diffère de celui de l'AMM européenne en termes de limites d'âge de la population visée par l'indication : « traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif en rechute ou réfractaire chez les patients âgés d'1 an ou plus et chez les jeunes adultes ».</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>XALKORI (crizotinib) est également indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif ou ROS1-positif et avancé ;</li> <li>– le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à &lt; 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) ALK-positive non résécable en rechute ou réfractaire<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>(Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Le Collège de la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM à XALKORI (crizotinib) le 21 juillet 2022 dans l'indication suivante : « <i>traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes</i> », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.</p>
<b>Évaluation par la Commission</b>	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date d'examen : 22 mars 2023</li> <li>– Date d'adoption : 19 avril 2023</li> <li>– Date d'audition du laboratoire et d'adoption définitive : 24 mai 2023</li> </ul> <p>Contributions de parties prenantes : Non</p> <p>Expertise externe : Oui</p>

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

<sup>2</sup> A la date de publication de cet avis, cette indication est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence.

## 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>.

#### 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

<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).

<sup>8</sup> Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022-Numéro 2.

<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 6 février 2023.

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>10</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### → Traitement de 1ère 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>11,12,13</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>14</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>14,15</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>16</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 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.

<sup>10</sup> Orphanet. Lymphome anaplasique à grandes cellules :

[https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=98841](https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98841). Consulté le 26 janvier 2023.

<sup>11</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>12</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>13</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. ClinOncol* 2010; 28: 3987-3993.

<sup>14</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>15</sup> 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>16</sup> Knörr F, Brugières L, Pillon 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.

La vinblastine hebdomadaire en monothérapie a une efficacité démontrée dans les LAGC de l'enfant en rechute ou réfractaire<sup>17</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>16</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>18</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.

### Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

#### → 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.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Agents alkylants</b>				
ENDOXAN et ses génériques (cyclophosphamide) Baxter SAS	« Traitement [...] des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens [...] »	10/07/2002	Non disponible	Non disponible
HOLOXAN (ifosfamide) Baxter SAS	« Lymphomes non hodgkiniens [...] »	06/11/2002	Non disponible	Non disponible

<sup>17</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>18</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.

### Alcaloïdes végétaux

VELBE (vinblastine) EG Labo - Laboratoires Eurogenerics	« Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens [...] »	01/02/2006 (RI)	Non disponible	Non dispo- nible
ETOPOPHOS (étoposide) Cheplapharm France	« Lymphome non-hodgkinien ETOPOPHOS est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgki- nien chez l'adulte et les enfants [...] »	11/03/2020	Important	ASMR V
Spécialités géné- riques à base d'étoposide	« Lymphome non-hodgkinien ETOPOSIDE [...] est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autori- sés dans le traitement du lymphome non- hodgkinien chez l'adulte et les patients pé- diatriques [...] »	17/07/2019 (inscription ETOPOSIDE ACCORD)	Important	ASMR V par rapport aux autres présen- tations d'éto- poside

### Antimétabolites

Spécialités géné- riques à base de méthotrexate	« Lymphome non hodgkinien [...] »	24/01/2018 (inscription METHOTREXA TE 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 sous la forme d'une autorisation d'accès précoce. Les autres ITK anti-ALK (alectinib [ALECENSA], lorlatinib [LORVIQUA] et brigatinib [ALUNBRIG]) ne disposent pas à ce jour d'une AMM ou d'une ATU de cohorte 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

Les données disponibles pour l'évaluation de l'activité antitumorale et de la tolérance de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des enfants atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), ALK-positif, en rechute ou réfractaire, reposent 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 LAGC ou des tumeurs solides en situation de rechute ou réfractaire ;
- **et l'étude A8081013** : étude de phase Ib multicentrique, toujours en cours actuellement, 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).

Pour ces deux études, seules les données d'efficacité relatives aux patients ayant un LAGC ALK-positif sont présentées dans cet avis.

Par ailleurs, le 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, a inclus des enfants et des adultes ayant des 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 sont présentés dans cet avis.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Étude ADVL0912

##### → Méthodologie

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 (ALK-positif pour les patients de phase II) ou des tumeurs solides, en situation de rechute ou réfractaire. Les critères de jugement principaux ont été la tolérance (cf. Chapitre Profil de 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.

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). 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. Tous les patients ayant un LAGC avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur.

## → Résultats

### Population totale ayant un LAGC ALK-positif

Chez les patients ayant un LAGC ALK-positif (n=26), le taux de réponse objective globale a été de 88,5 % (IC à 95 % : [71,0 % ; 96,0 %]). Selon la dose administrée, ce taux a été :

- de 90,0 % (n=18/20 ; IC 95 % : [69,9 % ; 97,2 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour ;
- et de 83,3 % (n=5/6 ; IC 95 % : [43,6 % ; 97,0 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

Des réponses complètes ont été observées chez 80,8 % (n=21/26) des patients. Dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 80,0 % (n=16/20) des patients et des réponses partielles ont été observées chez 10,0 % (n=2/20) des patients. Dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 83,3 % (n=5/6) des patients.

Le délai médian avant la première réponse a été de 0,9 mois (min./max. : 0,8 – 2,1 mois) pour les deux niveaux de doses, correspondant à la date approximative de la première imagerie (scan) tumorale.

La durée médiane de réponse chez les 23 patients ayant présenté une réponse objective tumorale a été de 3,9 mois (min./max. : 0,0 – 18,6 mois). A la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (18 patients répondeurs), la durée médiane de réponse a été de 3,0 mois (min./max. : 0,0 – 18,6 mois) et à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, la durée médiane de réponse a été de 6,9 mois (min./max. : 2,5 – 10,2 mois).

### Population pédiatrique ayant un LAGC ALK-positif (correspondant à la population concernée par la présente demande)

Chez les enfants inclus dans cette étude (n=22 patients âgés de moins de 18 ans), le taux de réponse objective a été 86,4 % (IC 95% : [66,7 ; 95,3]). Selon la dose administrée, ce taux a été :

- de 87,5 % (n=14/16 ; IC 95 % : [64,0 % ; 96,5 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour ;
- et de 83,3 % (n=5/6 ; IC 95 % : [43,6 % ; 97,0 %]) dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

Des réponses complètes ont été observées chez 77,3 % (n=17/22) des patients pédiatriques. Dans le groupe de patients traités à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 75,0 % (n=12/16) des patients et dans le groupe de patients traités à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, des réponses complètes ont été observées chez 83,3 % (n=5/6) des patients.

Le délai médian de réponse chez les 19 patients pédiatriques répondeurs a été de 0,9 mois (min./max. : 0,8 – 2,1 mois) tous niveaux de doses confondus et qui était comparable entre les deux niveaux de dose (0,9 mois à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> et 1 mois à la dose de 280 mg/m<sup>2</sup>).

La durée médiane de réponse chez les 19 enfants inclus ayant eu une réponse objective tumorale a été de 3,6 mois (min./max. : 0,0 – 15,0 mois). A la dose de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (14 patients répondeurs), la durée médiane de réponse a été de 2,0 mois (min./max. : 0,0 – 15,0 mois) et à la dose de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (5 patients répondeurs), la durée médiane de réponse a été de 6,9 mois (min./max. : 2,5 – 10,2 mois).

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).

### 3.2.2 Étude A8081013

#### → Méthodologie

Cette étude de phase Ib, multicentrique, non comparative, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'activité antitumorale du crizotinib en monothérapie chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant différentes tumeurs malignes avancées avec une altération ALK (autres que le cancer du poumon non à petites cellules). Cette étude est toujours en cours à la date de publication de cet avis et les données présentées correspondent à une extraction des données en date du 3 septembre 2019.

Il est à noter que dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 250 mg deux fois par jour en continu, soit une dose inférieure aux posologies recommandées dans le RCP de XALKORI (crizotinib) pour les patients pédiatriques ayant une surface corporelle  $\geq 1,17$  m<sup>2</sup> (dose quotidienne de 400 mg à 500 mg deux fois par jour).

#### → Résultats

##### **Population totale ayant un LAGC ALK-positif**

Au total, 17 patients ayant un LAGC ALK-positif et ayant reçu au moins un traitement antérieur par chimiothérapie ont été inclus (dont 3 patients âgés de 15 à 18 ans) et 10 patients étaient toujours traités par crizotinib à la date d'extraction des données. Le traitement a été interrompu définitivement chez 7 patients avec pour motif le plus fréquent la progression ou la rechute de la maladie (n=5). Parmi les patients âgés de moins de 18 ans inclus dans l'étude, 2 patients étaient toujours sous traitement à la date d'extraction des données et 1 patient avait arrêté définitivement le traitement en raison d'une détérioration de son état général.

Le taux de réponse objective chez les 17 patients LAGC ALK-positif a été de 56,3 % (IC 95 % : [33,2 % ; 76,9 %]) avec 8 patients en réponse complète et 1 patient en réponse partielle. Une maladie stable a été observée chez 2 patients. Il est précisé que les résultats d'un patient traité n'étaient pas évaluable pour la réponse au traitement.

Parmi les 9 patients répondeurs, 1 patient en réponse complète est décédé ultérieurement avec une durée de réponse de 5,7 semaines soit 1,31 mois. La durée médiane de réponse pour les 8 autres patients a été de 222,7 semaines soit 51,22 mois (min./max. : 6,3 à 368,9 semaines, soit 1,45 à 84,84 mois).

##### **Population pédiatrique ayant un LAGC ALK-positif (correspondant à la population concernée par la présente demande)**

Parmi les 3 patients LAGC ALK-positifs âgés de moins de 18 ans, un patient a eu réponse complète, un patient a eu réponse partielle et le 3<sup>ème</sup> patient a eu une stabilité de sa maladie avec une durée de 2,8 mois.

Les deux patients ayant répondu au traitement étaient toujours sous traitement à la date du gel de la base de données, et le troisième patient a définitivement arrêté le traitement par crizotinib en raison d'une détérioration de son état général.

### 3.2.3 Projet AcSé crizotinib

L'étude AcSé crizotinib, mise en place en France par l'INCa en 2013, est une étude prospective de phase II qui a inclus des enfants et des adultes ayant des tumeurs associées à des altérations des gènes *ALK*, *MET*, *RON* ou *ROS 1* dont des patients ayant un LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire.

Au cours d'une première analyse publiée en 2017<sup>19</sup>, 17 enfants et adultes ayant un LAGC en rechute ou réfractaire avaient été inclus au sein de l'étude AcSé et une évaluation tumorale était disponible pour 15 d'entre eux. L'âge médian était de 21 ans dont 6 patients âgés de moins de 18 ans. Dans cette étude, les patients âgés de plus de 18 ans ont été traités par du crizotinib à une dose d'instauration de 250 mg deux fois par jour et les patients âgés de ≤ 18 ans ont été traités à une dose d'instauration de 165 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

Parmi les 15 patients dont la réponse tumorale a pu être évaluée, 10 ont eu une réponse objective dont 9 patients en réponse complète et 1 patient en réponse partielle, soit un taux de réponse objective (ORR) de 67 % (IC 95 % : [42 % ; 85 %]). Les taux de réponse ont été similaires entre les patients âgés de moins de 18 ans (4 répondeurs sur 6 patients, ORR= 67 % ; IC95 % : [24 % ; 94 %]) et les patients adultes âgés de ≥ 18 ans (6 répondeurs sur 9 patients, ORR= 67 % ; IC95 % : [31 % ; 91 %]). La durée médiane de traitement a été de 3,7 mois pour la totalité de la cohorte. Pour les 10 patients ayant eu une réponse objective, elle a été de 6,5 mois (20 jours à 23 mois), avec 3 patients en progression après un arrêt définitif du traitement et 7 patients en rémission complète. Il convient de noter que 5 des 10 patients répondeurs ont eu recours à une greffe de cellules souches.

Parmi les 15 patients dont la réponse tumorale a pu être évaluée, 2 étaient toujours sous traitement à la dernière date de suivi et 4 patients étaient décédés. Les raisons d'arrêt définitif du traitement par crizotinib ont été la progression de la maladie (5 patients), le recours à une greffe de cellules souches allogéniques (5 patients) et le passage à un traitement d'entretien avec d'autres médicaments (3 patients).

En 2018, lors d'une analyse de suivi de l'étude AcSé crizotinib<sup>20</sup>, une évaluation de l'activité antitumorale du crizotinib était disponible pour 24 patients (répartition enfants / adultes non précisée) ayant un LAGC ALK-positif : 12 étaient en réponse complète ou réponse partielle à 2 mois de traitement, soit un taux de réponse objective de 54 % (IC 95 % : [34 % ; 75 %]).

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues des études cliniques

#### → Étude ADVL0912

Cette étude de phase I/II multicentrique, 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-

<sup>19</sup> Brugières L, Houot R, Cozic N et al. Crizotinib in Advanced ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adults: Results of the AcSé Phase II Trial . Poster 626. Blood. Volume 30, Supplement 1, page 2831.

<sup>20</sup> Vassal G, Cozic N, Ferretti G, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French national AcSé program. Annals of Oncology Volume 29, Supplement 8, October 2018, Page viii142.

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 (≥ 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 ).

Tableau 2 – 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
Patients avec EI	26 (100)	26 (100)	121 (100)	120 (99,2)
Patients avec EI de grade 3-4	25 (96,2)	19 (73,1)	92 (76,0)	71 (58,7)
Patients avec EI de grade 5	-	-	6 (5,0)	1 (0,8)

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 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).

### ➔ Étude A8081013

Cette étude de phase Ib, multicentrique, menée chez des patients âgés de 15 ans et plus ayant des tumeurs malignes avancées avec altération ALK (autres que le cancer du poumon non à petites cellules) est toujours en cours à la date de publication de cet avis. Les données de tolérance présentées correspondent à une extraction des données en date du 3 septembre 2019.

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

Chez les 17 patients traités par crizotinib à la posologie de 250 mg deux fois par jour 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 335,1 semaines (min./max. : 0,1 semaines – 440,1 semaines).

#### **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 A8081013 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 ALK-positif en rechute ou réfractaire. La population de tolérance représentait 44 patients.

Au total, des EI ont été rapportés chez 97,7 % des patients (n=43/44). Dans le groupe des patients ayant un LAGC (n=17), les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ( $\geq 30$  %) ont été : les troubles de la vision (64,70 %), la diarrhée (64,7 %), l'élévation des transaminases (58,8 %), les vomissements (47,1 %), les douleurs abdominales (47,1 %), la neutropénie (41,2 %) et les nausées (35,3 %).

En termes de sévérité, des EI de grades 3-4 ont été rapportés chez 63,6 % des patients (n=28/44) et des EI de grade 5 ont été rapportés chez 13,6 % des patients (n=6). Les EI de grade 3 les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  % des patients) ont été : les neutropénies (20,5 %), l'élévation des transaminases (18,2 %), les vomissements (9,1 %), la fatigue (9,1 %), l'anémie (6,8 %), les nausées (6,8 %), la leucopénie (6,8 %) et l'hypoalbuminémie (6,8 %). L'EI de grade 4 le plus fréquemment rapporté a été l'augmentation des créatine phosphokinases (9,1 %).

Des EI graves ont été rapportés chez 43,2 % des patients (n=19/44). Les EI graves les plus fréquemment rapportés ( $\geq 3$  patients) ont été l'élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (n=4 ; 9,1 %) et la progression de la maladie (n=3 ; 6,8 %).

Dans cette étude, 6 décès ont été rapportés dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement par crizotinib (2 dans le groupe « LAGC » et 4 dans le groupe « autres tumeurs ») et 15 décès sont survenus au-delà des 28 jours suivants l'arrêt du traitement par crizotinib. Parmi ces 21 décès, 17 étaient liés à la progression de la maladie, 2 ont été rapportés comme liés au traitement (infarctus cérébral et pneumopathie interstitielle), 1 était lié à une insuffisance respiratoire et le dernier était de cause non connue.

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

Dans la population pédiatrique, l'ensemble des patients (n=5) a présenté au moins un EI. Trois patients ont présenté un EI grave (élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, nausées et vomissements associés à une diarrhée). Aucun EI de grade 5 ou associé à un arrêt définitif de traitement n'a été rapporté dans la population pédiatrique.

### **→ Projet AcSé crizotinib**

D'après l'analyse de 2017 de l'étude AcSé crizotinib<sup>21</sup>, les données de tolérance disponibles pour les 15 enfants et adultes traités par crizotinib dans le cadre d'un LAGC en rechute et réfractaire ont rapporté 5 EI de grade  $\geq 3$  (toxicité hématologique et cytolyse). Les EI rapportés comme liés au traitement les fréquents ont été des nausées et des vomissements (15 %), une élévation des transaminases (11 %) et des troubles de la vision (11 %) ; ces EI ont été majoritairement de grade 1 (75 %).

<sup>21</sup> Brugières L, Houot R, Cozic N et al. Crizotinib in Advanced ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adults: Results of the AcSé Phase II Trial . Poster 626. Blood. Volume 30, Supplement 1, page 2831.

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

Le résumé des risques du PGR de XALKORI (crizotinib) (version 8.2 du 15/04/2022) 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>

### 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 11) couvrant la période du 26 août 2019 au 25 août 2021.

D'après ce rapport, l'exposition cumulative au crizotinib (actuellement commercialisé dans 87 pays) est estimée à 59 248 patients dans le monde.

Dans le cadre de l'évaluation de la demande d'extension d'indication pédiatrique aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a demandé la réalisation d'une étude post-autorisation ayant pour objectif d'évaluer les facteurs de risque, les manifestations et les évolutions des toxicités oculaires associées au crizotinib chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'un LAGC.

Au niveau européen, lors de l'évaluation de ce PSUR 11, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a recommandé une adaptation du RCP des produits contenant du crizotinib concernant les effets indésirables suivants : photosensibilité et élévation de la créatine phosphokinase sanguine.

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 pédiatriques<sup>22</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

<sup>22</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>

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 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 (≥ 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 (≥ 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 19 interrompue chez 17 patients (68 %) et la posologie a été diminuée chez 4 patients (16 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 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 (≥ 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 (≥ 80 %) ont été la neutropénie, les nausées et les vomissements. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 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 ≥ 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 Données d'utilisation

XALKORI (crizotinib), gélules, a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM et ayant débuté le 18 décembre 2020. En relai de l'ATU de cohorte, XALKORI (crizotinib), gélules, a ensuite fait l'objet d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-AMM octroyée par la HAS le 21 juillet 2022 et qui a débuté le 21 septembre 2022.

L'indication de l'ATU de cohorte et de l'AAP pré-AMM est la suivante : « traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes. » Cette indication qui concerne également les jeunes adultes est plus large que l'indication d'AMM.

D'après le rapport de synthèse n°1 de l'ATU de cohorte couvrant la période du 22 décembre 2020 au 21 décembre 2021, 3 patients atteints de LAGC ALK+ en rechute ou réfractaire ont été inclus dans l'ATU de cohorte : un enfant de 12 ans et 2 patients adultes âgés de 29 et 47 ans. Ces 3 patients avaient été précédemment traités par de la chimiothérapie et/ou des thérapies ciblées et 1 patient avait reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion dans l'ATU a été de 14.8 mois. La posologie de crizotinib prescrite à l'initiation était de 250 mg deux fois par jour pour les deux patients adultes et de 200mg deux fois par jour pour le patient pédiatrique.

Au 21 décembre 2021, des fiches d'arrêt ont été reçues pour les 2 patients adultes qui avaient arrêté le traitement à 1 mois et 4 mois après l'initiation, respectivement pour cause de progression de la maladie et sur décision médicale (greffe allogénique de moelle osseuse). Aucune fiche d'arrêt n'a été reçue pour le patient pédiatrique qui était toujours traité par crizotinib lors de sa dernière visite de suivi environ 8 mois après l'inclusion dans l'ATU. Ce patient a cependant temporairement arrêté le crizotinib pendant la période de suivi, alors qu'il était en rémission complète afin d'être inclus dans l'essai clinique NIVO-LAGC (ITCC-076). Mais à la suite de la progression de sa maladie sous nivolumab, le patient est sorti de l'essai clinique après 3 mois de traitement pour bénéficier à nouveau du crizotinib dans le cadre de l'ATU.

En ce qui concerne la tolérance, durant cette période, un patient a présenté des effets indésirables dont l'issue a été fatale. Aucune information concernant le lien de causalité entre l'événement (progression de la maladie) et le traitement n'a été fournie.

### 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

XALKORI (crizotinib), gélules, est susceptible d'améliorer le parcours de soin compte tenu de son administration par voie orale (gélule) à domicile. Comme précisé dans le RCP de XALKORI (crizotinib), la capacité des patients pédiatriques à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire le crizotinib. Les patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  ans à  $< 18$  ans) capables d'avalier les gélules intactes peuvent être traités par crizotinib.

Il est à noter qu'actuellement la solution buvable CRIZOTINIB PFIZER 25 mg/ml NOURRISSONS ET ENFANTS (crizotinib) fait l'objet d'ATU nominatives / autorisations d'accès compassionnel dans le traitement des LAGC, des neuroblastomes et des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, en rechute ou réfractaire, ALK-positifs, chez les patients ne pouvant avaler les gélules ou nécessitant une adaptation de dose particulière.

### 3.6 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude CRISP 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 (24).  Le laboratoire Pfizer n'est pas le promoteur de cette étude.	Étude en cours  Aucun résultat disponible (calendrier des résultats non connu)

Étude 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) (25)  Le laboratoire Pfizer n'est pas le promoteur de cette étude.	Étude en cours  Aucun résultat disponible (calendrier des résultats non connu)
Étude observationnelle réalisée par l'institut Gustave Roussy	Étude rétrospective observationnelle réalisée par l'institut Gustave Roussy afin d'évaluer la toxicité d'inhibiteurs ALK utilisés chez des patients français atteints de LAGC et âgés de moins de 22 ans.	Un poster est actuellement disponible et une publication est en cours de préparation.
Projet SACHA	Étude observationnelle française qui collecte de manière prospective des données de toxicité et d'efficacité des thérapies innovantes administrées dans le cadre d'une ATU, ou hors AMM chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique.  L'étude SACHA est menée en collaboration avec le réseau des organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatriques (OIR) qui organisent des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires Interrégionales Pédiatriques (RCPP) regroupant les 31 centres de la Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).	Aucun résultat publié à ce jour.

## 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'inscription de XALKORI (crizotinib) dans l'extension d'indication suivante : traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) 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 gastrointestinale, 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 6 ans 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 (250 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'ATU nominative) mais a toutefois été évaluée comme bioéquivalente à la forme gélule selon l'EPAR<sup>23</sup> ;
- 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, 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 6 ans.

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>24</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 ») ;

<sup>23</sup> EMA. XALKORI EPAR Assessment report. 15 septembre 2022.

<sup>24</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.

- en cas de rechute après échec de 2 lignes de traitement.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de XALKORI (crizotinib) sont les traitements 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 traitement spécifique du cancer à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de XALKORI (crizotinib) est important en pédiatrie malgré des incertitudes qui persistent sur son apport thérapeutique par rapport aux alternatives disponibles compte tenu 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 6 ans.

### → 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 :
  - avec 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 (crizotrinitb), 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.**

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI (crizotinib), gélule, aux dosages de 250 mg et 200 mg, est important dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  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), gélule, aux dosages de 250 mg et 200mg 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  $\geq 6$  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), gélule, 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 ≥ 6 ans à < 18 ans).**

## 5.5 Population cible

La population cible de XALKORI (crizotinib) dans l'indication évaluée sont les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 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>25</sup> et le LAGC représente approximativement 10 à 20 % des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant<sup>26</sup> dont 25 % à 35 % rechuteront<sup>27</sup>, soit entre 7 et 10 enfants par an en rechute d'un LAGC en France.

<sup>25</sup> INCa. Guide Patients. Comprendre les lymphomes non hodgkiniens. Septembre 2019. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-les-lymphomes-non-hodgkiniens>

<sup>26</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 6 février 2023.

<sup>27</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.

Par ailleurs, chez les enfants et les adolescents, plus de 90 % des LAGC sont ALK-positifs<sup>28</sup>.

**La population cible de XALKORI (crizotinib) est ainsi estimée à un maximum de 10 patients par an en France.**

## 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 6 ans, à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai de 5 ans à compter de la date de cet avis.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Comme précisé dans le RCP de XALKORI (crizotinib), la capacité des patients pédiatriques à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire le crizotinib. Les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) capables d'avalier les gélules intactes peuvent être traités par crizotinib.

Il est mentionné dans l'EPAR<sup>29</sup> qu'une formulation pédiatrique encapsulée dans des microsphères est en cours de développement par le laboratoire dans 3 dosages : 20 mg, 50 mg et 150 mg.

<sup>28</sup> Rigaud C, Abbou S, Ducassou et al. Deep 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>29</sup> EMA. XALKORI EPAR Assessment report. 15 septembre 2022.