

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE**  
**DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES**  
**L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA**  
**SECURITE SOCIALE (CSS)**

**22 AVRIL 2020**

*crizotinib*  
**XALKORI 200 mg et 250 mg, gélule**

**Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation**

Laboratoire	<b>Pfizer</b>
Code ATC	<b>L01XE16 (Inhibiteurs de la tyrosine kinase)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.</b>  <b>Une recherche du statut c-Met par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI. »</b>
Population concernée	<b>Au maximum entre 310 et 415 patients par an (cf paragraphe 07)</b>
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire</b> <input type="checkbox"/> <b>Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire</b>

# 01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	27 décembre 2019
Durée de la RTU	3 ans
Protocole <sup>1</sup>	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

## 02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 27 décembre 2019, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)<sup>2</sup> pour les spécialités XALKORI à base de crizotinib, la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans l'indication retenue par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### 3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

**« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.**

**Une recherche du statut c-Met par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI. »**

<sup>1</sup> En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

<sup>2</sup> La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

### 3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

#### ► Cancer du poumon non à petites cellules avancé ALK+

Indication	XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé.
Date de l'avis CT	3 avril 2013
SMR/ASMR	SMR important dans le traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) ALK+ au stade avancé. XALKORI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ au stade avancé en deuxième ligne et par rapport au docétaxel ou au pemetrexed
Prise en charge	Taux de remboursement : 100% Collectivités.

Indication	XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
Date de l'avis CT	5 avril 2017
SMR/ASMR	SMR important XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.
Prise en charge	Taux de remboursement : 100% Collectivités

#### ► Cancer du poumon non à petites cellules avancé ROS+

Pour rappel, une RTU dans l'indication du traitement du CPNPC avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1 chez des patients en situation d'impasse thérapeutique avait été accordée par l'ANSM en février 2016. Un avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire avait été rendu par décision du Collège de la HAS en date du 23 mars 2016.

Indication	XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.
Date de l'avis CT	5 juillet 2017 <b>(en cours de réévaluation par la Commission)</b> <sup>3</sup>
SMR/ASMR	Le SMR est : - faible en première ligne - modéré en seconde ligne et plus XALKORI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
Recommandation	<u>Demande de données :</u> Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de XALKORI par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en première ligne ou une monothérapie par docétaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) sans distinction du statut ROS 1, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans . Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans.
Prise en charge	Taux de remboursement : 100% Collectivités.

<sup>3</sup> Le projet d'avis a été adopté le 1<sup>er</sup> avril 2020 et fait actuellement l'objet d'une phase contradictoire.

## 04 MODALITES D'UTILISATION

---

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait XALKORI (crizotinib) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

### 04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« La posologie recommandée est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour), par voie orale, en continu.

Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de XALKORI, veuillez-vous référer au RCP.

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de XALKORI dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait XALKORI dans le cadre de cette RTU :

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM,
- respecte les modalités de suivi des patients traités dans l'indication, décrites à l'annexe I<sup>4</sup>,
- s'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la RTU la note d'information en annexe IVa<sup>4</sup> et le livret d'information destiné au patient qui contient en particulier la carte patient.»

### 04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

#### 4.2.1 Mises en garde et précautions d'emploi

« Les mises en garde et précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

#### 4.2.2 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de cette RTU, XALKORI est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en cancérologie.

Par ailleurs, comme tout traitement anticancéreux, la décision et le choix du traitement doivent être posés en réunion de concertation pluridisciplinaire. »

---

<sup>4</sup> Du protocole de la RTU

## 05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

---

### 05.1 La maladie

Selon l'annexe III du protocole de la RTU élaboré par l'ANSM, « le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé reste toujours à ce jour une maladie hautement symptomatique et incurable. Le récepteur à activité tyrosine kinase du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (c-Met) est un oncogène connu du CBNPC.

Le CBNPC présentant une mutation de l'exon 14 du gène MET représente un sous-groupe supplémentaire de cancers du poumon (environ 3% de la population totale de CBNPC)<sup>5</sup> qui a été associé à un pronostic médiocre<sup>6</sup> et sans aucun traitement ciblé approuvé à ce jour. »

### 05.2 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avancé doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction en premier lieu de la présence d'anomalies moléculaires (notamment mutation de l'EGFR, translocations ALK ou ROS1) puis de l'expression tumorale du PD-L1, mais aussi de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, du statut ECOG et des préférences du patient.

Une prise en charge systémique est nécessaire aux stades localement avancé (stade III ; 25 à 30%) ou métastatique (stade IV ; 40%), et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient<sup>7,8</sup>.

La recherche systématique des mutations ou translocations suivantes est recommandée dès le diagnostic initial des CBNPC non épidermoïdes : EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1<sup>9</sup>. En outre, la recherche du statut d'expression PD-L1 est recommandée dans tous les CBNPC de stades IIIA non résecable à IV<sup>10</sup>.

La mutation de l'exon 14 du gène MET est un biomarqueur émergent. Selon un consensus d'experts américains (ASCO) actualisé en 2018<sup>11</sup>, les tests moléculaires MET ne sont pas indiqués comme un test de routine (réalisé isolément) en dehors du contexte d'un essai clinique, à la différence de ROS1 par exemple. D'après ce consensus d'experts, il est approprié d'inclure la recherche des altérations MET (de même que pour RET, ERBB2 (HER2), KRAS) dans les larges panels de tests effectués initialement ou lorsque les tests de routine EGFR, ALK, BRAF et ROS1 sont négatifs. Selon des recommandations françaises<sup>10</sup>, la mutation c-MET devra être recherchée à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement. Néanmoins, les recommandations ESMO<sup>7</sup> ou NCCN<sup>8</sup> ne préconisent pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le crizotinib. Dans les dernières recommandations de l'ESMO actualisées en 2019, il est indiqué qu'une variété d'inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant MET sont en cours de développement, que pour les variants de l'exon 14 de

---

<sup>5</sup> Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery* 2015;5:850-59.

<sup>6</sup> Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):3048-56.

<sup>7</sup> ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Actualisation 18/09/2019

<sup>8</sup> NCCN. Non-small cell lung cancer. Guidelines version 3.2020

<sup>9</sup> INCa. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP. Mars 2015

<sup>10</sup> Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites-cellules. Actualisation 2020

<sup>11</sup> Kalemkerian G, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol* 2018;36:911-19

c-MET, l'inclusion dans les essais est encouragée [III, C] et que le crizotinib a démontré une efficacité clinique potentielle qui doit être confirmée [III, C].

A ce jour, bien que diverses molécules soient en cours de développement, aucun traitement du CBNPC ciblant spécifiquement la mutation de l'exon 14 du gène MET ne dispose d'une AMM en France. Le capmatinib, un inhibiteur de tyrosines kinases ciblant MET est disponible dans le cadre d'une ATU nominative<sup>12</sup> dans le traitement du CBNPC avancé ou métastatique porteur d'une mutation de c-MET affectant l'exon 14, chez les patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement et non éligibles à un essai clinique actuellement en cours en France<sup>13</sup>. Selon les recommandations françaises de 2020 : « en cas de mutation dans l'exon 14 de MET, une inclusion dans un essai thérapeutique dédié doit être privilégiée. Alternativement, une ATU nominative pour le capmatinib peut être demandée en seconde ligne. »<sup>10</sup> En dehors de cette possibilité de traitement par ATU nominative ou de l'inclusion dans un essai clinique, les patients avec mutation c-MET sont traités indépendamment de leur statut c-MET, par chimiothérapie conventionnelle en association ou non à l'immunothérapie selon les recommandations actuelles, comme résumées ci-après.

La prise en charge du CBNPC avancé, en l'absence d'altération moléculaire, repose sur la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie selon les situations. La chimiothérapie associe un sel de platine à l'une des molécules suivantes : taxane (docétaxel ou paclitaxel), pémétréxed (dans le CBNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine, avec éventuellement ajout du bévacicumab (AVASTIN) dans le CBNPC non épidermoïde et si le patient est en bon état général.

En 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC avancé, après une chimiothérapie antérieure, quel que soit le type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), en l'absence d'altération moléculaire et de contre-indication, l'immunothérapie est le traitement à privilégier. Pour les patients ayant reçu une immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne, les traitements disponibles en 2<sup>ème</sup> ligne sont les chimiothérapies, notamment à base de docétaxel.

### **Place de XALKORI (crizotinib) dans la stratégie thérapeutique :**

Selon le protocole de la RTU élaboré par l'ANSM, XALKORI (crizotinib) est un « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.

Une recherche du statut c-Met par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI. »

Si le pronostic du CBNPC présentant une mutation de l'exon 14 du gène MET est médiocre<sup>6</sup>, la valeur pronostique de la mutation de l'exon 14 du gène MET est mal établie à ce jour. Les données de la littérature sont limitées<sup>14,15,16</sup>. Cette mutation serait exclusive des autres altérations moléculaires connues dans le CBNPC.

Il persiste un besoin thérapeutique dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-MET, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie, pour lequel il n'existe pas actuellement de traitement disposant d'une AMM.

<sup>12</sup><https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CAPMATINIB-200-mg-comprime>

<sup>13</sup>ANSM. Référentiel des ATU nominatives. CAPMATINIB 200 mg, comprimé. Disponible à l'adresse : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CAPMATINIB-200-mg-comprime>

<sup>14</sup> Tong JH, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. Clin Cancer Res 2016;22(12):3048-56

<sup>15</sup> Ludovini V, et al. Optimization of patient selection for EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer by combined analysis of KRAS, PIK3CA, MET, and non-sensitizing EGFR mutations, Cancer Chemother. Pharmacol. 69 (5) (2012) 1289-99

<sup>16</sup> Lee GD, et al. MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. J Thorac Oncol. 2017 Aug;12(8):1233-1246

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité préliminaires (cf. ci-dessous chapitre 05.3 Analyse des données disponibles), XALKORI (crizotinib) pourrait représenter une option thérapeutique chez ces patients dans l'attente de la validation d'autres traitements par une AMM.

## 05.3 Analyse des données disponibles

L'argumentaire de la RTU pour l'utilisation de XALKORI (crizotinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation de l'exon 14 de c-MET après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie s'appuie sur une étude de phase I (A8081001 ou PROFILE 1001) non publiée.

Par ailleurs, une recherche documentaire a permis d'identifier d'autres données publiées issues de :

- l'étude de phase II AcSé crizotinib<sup>17, 18</sup> réalisée en France entre 2013 et 2018 ;
- l'étude de phase II METROS réalisée en Italie entre 2014 et 2017.

A noter qu'aucune étude de phase III évaluant l'efficacité du crizotinib dans l'indication concernée par la RTU n'est en cours actuellement<sup>19</sup>.

### 5.3.1 Données d'efficacité

#### ► Etude de phase I A8081001 ou PROFILE 1001 (NCT00585195)

Cette étude non contrôlée, multicentrique (Etats-Unis, Australie, Japon et Corée), d'escalade de doses avait pour objectif de déterminer la tolérance, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que la dose à recommander chez les patients atteints d'un cancer au stade avancé (excepté les leucémies). Elle a notamment inclus des patients ayant un CBNPC au stade avancé, aussi bien en 1<sup>ère</sup> ligne qu'en 2<sup>ème</sup> ligne et plus.

Il convient donc de souligner que les résultats présentés ci-dessous (à la date d'analyse du 31/01/2018) englobent à la fois les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne (N=26) et ceux traités en 2<sup>ème</sup> ligne et plus (N=43), tandis que l'indication de la RTU porte uniquement le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus. Les données en fonction des lignes de traitement, en particulier en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, ne sont pas disponibles. Il convient également de noter que le nombre de patients ayant été traités par crizotinib à la dose retenue par le protocole de la RTU n'a pas été rapporté, de même que les techniques utilisées pour la recherche du statut c-Met. Les résultats de la cohorte c-MET de cette étude n'ont pas été publiés, seul un abstract est disponible.

Selon le protocole de la RTU élaboré par l'ANSM, « dans des publications récentes de cas cliniques et de résultats préliminaires d'essais cliniques précoces, des réponses importantes et durables aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de MET, incluant le crizotinib<sup>20,21,22,23,24,25</sup>, ont été observées chez des patients présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET.

Les données d'efficacité de crizotinib pour le traitement des adultes atteints de CBNPC avancé présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET (ci-après dénommé CBNPC C-MET exon 14 positif)

<sup>17</sup> Unicancer. L'essai AcSé crizotinib. <http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib>

<sup>18</sup> Moro-Sibilot D et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1985-1991

<sup>19</sup> Selon une recherche réalisée le 30.03.2020 sur le site ClinicalTrials.gov.

<sup>20</sup> Frampton GM, et al. Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. Cancer Discovery 2015;5:850-59

<sup>21</sup> Heist RS, et al. MET exon 14 skipping in non-small cell lung cancer. Oncologist. 2016;21(4):481-6

<sup>22</sup> Jenkins RW, et al. Response to crizotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a MET splice site mutation. Clin Lung Cancer. 2015;16(5):101-4

<sup>23</sup> Lee C, et al. MET 14 deletion in sarcomatoid non-small-cell lung cancer detected by next-generation sequencing and successfully treated with a MET inhibitor. J Thorac Oncol. 2015;10(12):113-4

<sup>24</sup> Mendenhall MA, Goldman JW. MET-mutated NSCLC with major response to crizotinib. J Thorac Oncol. 2015;10(5):33-34

<sup>25</sup> Waqar SN, Morgensztern D, Sehn J. MET mutation associated with responsiveness to crizotinib. J Thorac Oncol. 2015;10(5):29-31

sont issues de l'étude A8081001, étude de phase 1 ayant pour objectif de documenter l'efficacité antitumorale, le profil de tolérance et le profil pharmacocinétique du crizotinib.

Au total, 69 patients atteints de CBNPC C-MET exon 14 positif à stade avancé ou métastatique ont été inclus. Parmi ces patients, 26 (37,7%) n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur et 43 (62,3%) avaient été prétraités.

Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 72,5 % de caucasiens, 15,9% d'asiatiques, 58% de femmes et l'âge médian est de 72 ans. La majorité des patients avait un antécédent tabagique (76,8%) Lors de l'inclusion dans l'étude 84% des tumeurs étaient considérées comme des adénocarcinomes.

Parmi les 65 patients pour lesquels la réponse était évaluable, le taux de réponse tumorale (ORR) était de 32,3% (IC à 95% : 21,2 ; 45,1), dont 3 réponses complètes confirmées (CR) et 18 réponses partielles confirmées (PR). Vingt-neuf autres patients (44,6%) présentaient une maladie stable (SD) comme meilleure réponse globale ; 12 de ces patients (41,4%) avaient une maladie stable depuis au moins 6 mois.

Le délai médian avant la réponse tumorale était de 7,6 semaines (écart : 3,7 à 16,3), ce qui correspond approximativement au moment de la première évaluation de la tumeur en cours de traitement.

La durée médiane de réponse tumorale (DR) selon la méthode de Kaplan-Meier (KM) était de 9,1 mois (IC 95% : 6,4, 12,7) pour tous les patients répondeurs (12 patients [57%] avaient une DR  $\geq$  6 mois).

La survie sans progression (PFS) médiane selon la méthode KM était de 7,3 mois (IC 95% : 5,4 ; 9,1). Sur les 69 patients traités, 53,6% avaient présenté des événements de PFS à la date limite pour la collecte des données.

Le délai médian avant progression tumorale (TTP) était de 8,0 mois (IC 95% : 5,6 ; 11,2), avec 43,5% des patients présentant une progression objective à la date limite pour la collecte des données. Le TTP médian du dernier schéma thérapeutique avant la prise de crizotinib était de 9,5 mois (IC à 95% : 6,2, 17,6) pour 43 patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour une maladie avancée / métastatique. Bien que la comparaison intra-patient du TTP entre le crizotinib et le dernier traitement antérieur ne soit pas statistiquement significative, il y avait une réduction d'environ 15% du risque de progression de la maladie avec le crizotinib par rapport au dernier traitement antérieur (HR = 0,850 95% CI : 0,526, 1,371; p = 0,5049).

À la date limite de collecte des données, la durée médiane du suivi de la survie était de 11,5 mois (IC 95% : 7,9 ; 16,7) selon la méthode de KM inversée pour la population de tolérance. Au total, 24 patients (34,8%) étaient décédés la date limite pour la collecte des données et 28 patients (40,6%) faisaient toujours l'objet d'un suivi. En tant que tel, les données de survie globale ne peuvent être considérées comme matures. La survie globale médiane était de 20,5 mois (IC à 95% : 14,3, 21,8). Les probabilités de survie à 6 mois et à 12 mois étaient de 86,5% (IC à 95% : 74,7, 93,1) et de 70,1% (IC à 95% : 54,7, 81,1), respectivement. »

### ► Etude de phase II AcSé crizotinib

Cette étude avait pour objectif de permettre un accès sécurisé au crizotinib à des patients atteints de cancer en situation d'échec thérapeutique et qui présentent une altération génétique d'au moins une des cibles du crizotinib (ALK, MET ou ROS1).

Selon une publication<sup>26</sup> rapportant les résultats finaux, parmi 74 patients identifiés avec une mutation de c-MET, 28 d'entre eux ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique en 2<sup>ème</sup> ligne et plus ont été inclus dans la cohorte mutation c-MET, dont 3 patients dont la mutation c-MET portait sur un autre exon que l'exon 14.

---

<sup>26</sup> Moro-Sibilot D et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1985-1991

Les patients de cette cohorte étaient majoritairement des femmes (68%), d'un âge médian de 72 ans, préalablement traités par chimiothérapie (96%) avec en médiane 1 ligne antérieure de traitement (1-4), et 82% avaient un adénocarcinome.

Le crizotinib a été administré à la dose de 250 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou retrait du consentement du patient.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) évaluée après 2 cycles de traitement et selon les critères RECIST V1.1. Concernant la cohorte des patients avec mutation c-MET, le plan d'analyse statistique prévoyait que le taux de réponse objective permettant de conclure que le traitement mériterait une poursuite de l'évaluation de son efficacité devait être  $\geq 30\%$ .

Dans le sous-groupe des 25 patients présentant la mutation de l'exon 14, le taux de réponse objective après 2 cycles de traitement a été de 12% (3/25 patients). L'objectif défini au protocole n'a donc pas été atteint.

Le meilleur taux de réponse objective durant le traitement a été de 40% (10/25 patients) et le taux de contrôle de la maladie après 4 cycles a été de 44% (11/25 patients). La médiane de survie sans progression a été de 3,6 mois IC<sub>95%</sub> [1,6 ; 7] et la médiane de survie globale de 9,5 mois IC<sub>95%</sub> [4,1 ; 13,4]. La durée médiane de traitement a été de 2,4 mois.

### ► Etude de phase II METROS<sup>27</sup>

Entre décembre 2014 et mars 2017, des patients avec réarrangement de ROS1 ou une anomalie de MET (amplification de MET ou mutation de l'exon 14 de MET) ont été inclus dans cette étude de phase II. La cohorte avec anomalie de MET a comporté 26 patients dont 9 ayant une mutation de l'exon 14 de de MET et un ayant à la fois une amplification et une mutation de MET (suite à un amendement). En effet, initialement, cette étude avait été conçue pour n'inclure que les NSCLC amplifiés MET. Cependant, à la suite de données cliniques publiées en 2015 suggérant que les patients ayant une mutation de l'exon 14 de MET serait susceptible de bénéficier au crizotinib, les inclusions ont été élargies.

Les 26 patients de cette cohorte (17 hommes et 9 femmes) avaient un âge médian de 56 ans et étaient majoritairement en bon état général. Ils avaient été préalablement traités (un doublet à base de platine était le dernier traitement pour 81%). Parmi ces 26 patients, 10 avaient un cancer avec mutation de l'exon 14 de c-MET, dont 9 ayant uniquement une mutation c-MET et 1 ayant à la fois une amplification et une mutation c-MET.

Le crizotinib a été administré à la dose de 250 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie, retrait du consentement du patient ou décès. Les patients ayant une altération de MET ont reçu en médiane 3 cycles et la durée médiane de traitement a été de 4 mois.

Au 30 septembre 2017, parmi les 26 patients, une réponse objective (critère de jugement principal) a été observée chez 7 patients : 5 avec amplification de MET, 1 avec une mutation MET et 1 ayant à la fois une amplification et une mutation (selon une évaluation par l'investigateur).

Pour les 10 patients ayant une mutation de l'exon 14 de MET, la médiane de survie sans progression de 2,6 mois IC<sub>95%</sub> [2,2 ; 3,0] et la médiane de survie globale de 3,8 mois IC<sub>95%</sub> [1,7 ; 5,8].

## 5.3.2 Données de tolérance

### ► Etude de phase I A8081001 (NCT00585195)

Selon le protocole de l'ANSM, « le crizotinib à 250 mg deux fois par jour a été généralement toléré et la toxicité gérée par une interruption du traitement, une réduction de la dose et / ou un traitement médical standard. La durée médiane du traitement était de 7,4 mois (IC 95% : 5,5, 9,1), 29,0% des patients recevant toujours le crizotinib au moment de la date limite pour la collecte des données.

Le profil de sécurité du crizotinib chez les patients atteints de CBNPC positif pour c-MET exon 14 était globalement conforme au profil de sécurité global établi chez les patients atteints de CBNPC avancé ALK positif et ROS1 positif. »

---

<sup>27</sup> Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7312-7319  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 9/12  
Recommandation

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe II.2) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du Protocole de suivi RTU XALKORI). »

#### ► Etude de phase II AcSé crizotinib

La publication<sup>26</sup> rapporte que le profil de tolérance du crizotinib a été cohérent avec le profil déjà connu du crizotinib avec principalement des événements indésirables de grade 1 ou 2.

#### ► Etude de phase II METROS

La publication<sup>27</sup> indique que le profil de tolérance du crizotinib a été cohérent avec les données de la littérature.

Au total, le profil de tolérance connu du crizotinib est principalement marqué par des troubles de la vision, des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes, des hépatotoxicités, des neutropénies, des pneumopathies et des événements indésirables cardiaques.

## 05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM, « sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice / risque du crizotinib est présumé positif dans le traitement des patients atteints de CBNPC avancé dont les tumeurs présentent une mutation de l'exon 14 de C-MET. »

Les données d'efficacité et de tolérance s'appuient principalement sur :

- une étude de phase I (A8081001 ou PROFILE 1001) - décrite dans le protocole de la RTU - réalisée chez 69 patients dont environ un tiers en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (hors du champ de la RTU) et deux tiers en 2<sup>ème</sup> ligne et plus (correspond à l'indication de la RTU). Les résultats d'efficacité selon la ligne de traitement n'ont pas été rapportés. Parmi les 65 patients pour lesquels la réponse était évaluable, le pourcentage de réponse objective a été de 32,3% dont 3 réponses complètes confirmées ;
- une étude de phase II du programme AcSé ayant notamment inclus 25 patients porteurs d'une mutation de l'exon 14 de c-MET. Dans ce sous-groupe, deux patients parmi les 25 ont obtenu une réponse objective après 2 cycles ;
- une étude de phase II METROS : parmi les 9 patients ayant une mutation de l'exon 14 de MET, un patient a obtenu une réponse partielle.

La Commission estime que le crizotinib contribue à l'amélioration ou l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-MET, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie. Malgré les données préliminaires disponibles qui montrent un pourcentage de réponse objective modeste, l'intérêt pour les patients de l'utilisation du crizotinib dans cette indication est établi dans l'attente de traitements validés par une AMM avec un niveau de preuve satisfaisant.

## 06 POPULATION CONCERNEE

La population estimée est celle concernée par le champ de l'indication de la RTU, à savoir les patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, et ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.

Selon les dernières projections, il est estimé que 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en France pour l'année 2018<sup>28</sup>. Le CBNPC représente 85 % de ces cas, soit 39 409 nouveaux patients par an<sup>29</sup>.

Selon l'étude KBP-2010<sup>29</sup>, 67,8 % des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb à IV), soit 26 718 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé (stade I à IIIa), environ 40 % évolueront vers un stade avancé ou métastatique, soit 5 075 patients. Malgré les limites de transposabilité de cette étude, l'application de ces données à l'incidence globale de CBNPC estimée permet d'approcher le nombre de patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique à environ 31 793 patients en France.

En considérant que :

- la mutation c-MET est principalement retrouvée dans les adénocarcinomes<sup>30,31</sup> constituant le sous type majoritaire des CBNPC non-épidermoïdes et représentant environ 65% des CBNPC selon la base de données ESME Cancer broncho-pulmonaire d'Unicancer,
- après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, environ la moitié des patients ayant un CBNPC non-épidermoïde au stade avancé est susceptible de recevoir un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne<sup>32</sup>,
- les mutations de l'exon 14 de C-Met sont retrouvées dans environ 3 à 4 % des adénocarcinomes<sup>20,33,34</sup>,

310 à 413 patients par an en France seraient éligibles à une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et présenteraient une mutation de l'exon 14 de c-MET.

**Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de XALKORI (crizotinib) dans l'indication de la RTU peut être estimée entre 310 et 415 patients par an. Cette estimation est maximaliste dans la mesure où elle dépend de la fréquence de réalisation du test de diagnostic de la mutation c-MET qui n'est pas recherchée systématiquement en routine.**

<sup>28</sup> INCa. Les chiffres du cancer en France (mise à jour 2019). Disponible sur le site : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

<sup>29</sup> Locher C, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013; 81: 32-38.

<sup>30</sup> Digumarthy SR, et al. Clinicopathologic and imaging feature of non-small lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. Cancers (Basel). 2019 Dec 17;11(12)

<sup>31</sup> ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Actualisation 18/09/2019

<sup>32</sup> HAS. Avis de la commission de transparence du 11/01/2017 relatif à OPDIVO dans le CBNPC de type non épidermoïde

<sup>33</sup> Schrock AB, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations J Thorac Oncol. 2016 ;11(9):1493-502

<sup>34</sup> The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 2014;511:43-50

## 07 CONCLUSIONS

---

### Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ le CBNPC présentant une mutation de l'exon 14 de c-MET représente un sous-groupe supplémentaire de cancers du poumon qui a été associé à un pronostic médiocre,
- ▶ la place que XALKORI (crizotinib) pourrait avoir dans la stratégie thérapeutique (cf. Paragraphe 05.2),
- ▶ les données d'efficacité et de tolérance préliminaires,
- ▶ le fait que l'intérêt pour les patients de l'utilisation de ce médicament dans l'indication de la RTU est établi dans l'attente de traitements validés par une AMM avec un niveau de preuve satisfaisant,

**la commission de la transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités XALKORI (crizotinib) dans l'indication du « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.**

**Une recherche du statut c-Met par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI. ».**