



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

22 Mars 2021

XALKORI® (crizotinib) : Surveillance et prise en charge des toxicités oculaires, dont le risque de perte de vision sévère, chez les patients pédiatriques et jeunes adultes.

Information destinée aux spécialistes prescrivant crizotinib à des patients pédiatriques et jeunes adultes dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Pfizer souhaite vous informer de nouvelles modalités de surveillance et de prise en charge des toxicités oculaires chez les patients pédiatriques et jeunes adultes traités par crizotinib dans le cadre d'ATU.

Résumé :

- Crizotinib vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis chez les patients pédiatriques à partir de 1 an et les jeunes adultes atteints d'un Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif. De nouvelles modalités de surveillance et de prise en charge des toxicités oculaires sont recommandées dans cette population.
- En France, le crizotinib est disponible pour les patients pédiatriques et jeunes adultes dans le cadre de deux ATU. Il est demandé aux prescripteurs de crizotinib dans le cadre de ces ATU de mettre en œuvre ces nouvelles modalités de surveillance et de prise en charge des toxicités oculaires chez ces patients :
 - Examen ophtalmologique préalable à la mise en œuvre du traitement par crizotinib.
 - Examens ophtalmologiques, incluant un examen de la rétine, après 1 mois de traitement par crizotinib, puis tous les 3 mois et lors de la survenue de tout nouveau symptôme visuel. Les examens ophtalmologiques doivent comprendre la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée et du champ visuel, des photographies rétinienne, la tomographie par cohérence optique (OCT) ainsi que d'autres examens, si besoin.
 - Evaluer la survenue de symptômes visuels tous les mois au cours du traitement et signaler tout symptôme à un ophtalmologue.
 - En cas de survenue de troubles oculaires de grade 2, la possibilité de réduire la dose de crizotinib doit être envisagée.
 - Suspension du traitement par crizotinib en cas de survenue de troubles oculaires de grades 3 ou 4 et arrêt définitif en l'absence d'autre cause identifiée.

Informations complémentaires :

Vous recevez cette lettre car vous prévoyez de prescrire ou avez prescrit Xalkori (Crizotinib) à des patients dans un des contextes suivants :

- Xalkori 200 mg, gélules ou Xalkori 250 mg, gélules, dans le cadre d'une ATU de cohorte d'extension dans le 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 adultes¹ ;

- ou Crizotinib Pfizer, 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable, dans le cadre d'une ATU nominative dans le traitement de certaines tumeurs ALK-positif (neuroblastome, tumeur myofibroblastique inflammatoire) en rechute ou réfractaire chez les patients pédiatriques ou dans le traitement du LAGC ALK-positif en rechute ou réfractaire chez les patients pédiatriques ne pouvant pas avaler les gélules ou nécessitant une adaptation de dose particulière².

Cette lettre a pour objet de vous informer de la mise à disposition de nouvelles données concernant la toxicité oculaire du crizotinib suite à son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis³ chez les patients pédiatriques à partir de 1 an et les jeunes adultes atteints d'un Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire.

Dans une étude menée chez 121 patients de ≤ 21 ans traités par crizotinib, 46% des patients ont rapportés des troubles de la vision, dont 65% des 26 patients atteints de LAGC. Les symptômes visuels les plus fréquents étaient 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 myodésopsie et une photophobie ont été rapportées.

Dans l'ensemble des études conduites chez des patients recevant crizotinib dans le cadre du traitement pour un cancer bronchique non à petites cellules ALK-positif ou ROS1-positif et avancé, des troubles de la vision ont été observés chez 63 % des 1 722 patients traités par crizotinib, dont une perte de vision sévère chez 0,2 % d'entre eux. Une atrophie optique et une atteinte du nerf optique ont été rapportées comme des causes potentielles de la perte de vision partielle ou totale.

Les troubles de la vision et les toxicités oculaires étant plus difficiles à détecter chez les enfants au stade préverbal ou ne réalisant pas d'activités au cours desquelles les anomalies visuelles peuvent être rapidement détectées (par ex : lecture ou sports), les jeunes patients peuvent ne pas déclarer ou ne pas constater de changement dans leur vision sans questions spécifiques sur leurs symptômes et examens.

Pour toutes ces raisons, il est recommandé une prise en charge spécifique du suivi ophtalmologique des patients pédiatriques et des jeunes adultes recevant du crizotinib dans le cadre d'une ATU comme mentionné ci-dessus.

Les Protocoles d'Utilisation Thérapeutique seront mis à jour pour refléter ces nouvelles recommandations. De la même manière, le RCP et la notice de l'ATU de cohorte d'extension, ainsi que le livret d'information destiné aux patients comprenant une Carte d'alerte Patient seront mis à jour.

Les conseils à donner aux patients comprennent notamment :

Informers les patients, les parents des patients pédiatriques et les aidants sur les symptômes de toxicité oculaire (comme la perception de flashes lumineux, une vision trouble, une sensibilité à la lumière ou des corps flottants) ainsi que le risque potentiel de perte de vision et les inciter à contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes visuels ou de perte de vision.

1) <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/XALKORI-200-mg-gelules>

2) <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CRIZOTINIB-PFIZER-25-mg-ml-NOURRISSONS-ET-ENFANTS-solution-buvable>

3) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-crizotinib-children-and-young-adults-relapsed-or-refractory-systemic-anaplastic-large>

Déclaration des effets indésirables

Pour une déclaration dans le cadre de l'ATU de cohorte d'extension : déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique. La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de l'ATU de cohorte d'extension.

Pour une déclaration dans le cadre des ATU nominatives : veuillez compléter la fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexe D5) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable.

Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr rubrique ATU.

Point de contact

Information médicale de Pfizer au : +33 (0)1 58 07 34 40 ou www.pfizermedicalinformation.fr

Cellule ATU XALKORI au : 0800 821 734 ou atu-xalkori@pfizer.com

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Xalkori au lien suivant : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/XALKORI-200-mg-gelules>

Sincères salutations,

Dr Jérôme Krulik
Directeur Médical Oncologie
Pfizer

Franck Le Breguero
Pharmacien Responsable
Pfizer