

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE D'EXTENSION
Crizotinib
Résumé du rapport de synthèse n°2
(Période du 22 décembre 2020 au 20 septembre 2022)**

1. Introduction

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est-à-dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK.

XALKORI 250 mg, gélules et XALKORI 200 mg, gélules disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe depuis le 23 octobre 2012 et sont commercialisés en France depuis le 16 janvier 2013.

Dans le cadre de son AMM, XALKORI est indiqué en monothérapie :

- 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.
- 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.
- 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.

Depuis le 8 octobre 2020, crizotinib bénéficie également d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte d'extension dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes.

Depuis la mise en œuvre, au 1^{er} juillet 2022, de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 sur la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments, les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc) sont devenues des autorisations d'accès précoce intervenant avant l'autorisation de mise sur le marché (AAP pré-AMM).

Ce rapport présente les données recueillies au cours de la période du 22 décembre 2020 (date de la première inclusion dans l'ATUc) au 20 septembre 2022.

2. Données cliniques et démographiques nationales

Entre le 22 décembre 2020 et le 20 septembre 2022, 6 fiches de demande d'accès au traitement dans le cadre de cette ATUc ont été reçues, et 3 ont été acceptées par le laboratoire pharmaceutique Pfizer. Trois demandes d'accès à l'ATUc ont été rejetées. Deux ne respectaient pas les critères d'inclusion (patients adultes âgés de plus de 50 ans) et un patient de 24 ans dont l'état clinique se dégradait et pour lequel, après discussion avec le centre, il a été convenu qu'une autre option thérapeutique lui serait davantage bénéfique. Un traitement par crizotinib a donc été prescrit à 3 patients dans le cadre de cette ATUc, par 3 médecins dans 3 centres hospitaliers différents.

La médiane d'âge à l'inclusion était de 29 ans, une femme et un homme âgés respectivement de 29 et 47 ans et un patient pédiatrique de 12 ans qui avait déjà bénéficié du crizotinib dans le cadre d'une ATU nominative.

Les 3 patients étaient 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'ATUc était 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. Le patient âgé de 12 ans a été traité par XALKORI en monothérapie à la dose de 165 mg deux fois par jour pendant 4 mois avant l'inclusion dans l'ATUc, a reçu 200 mg deux fois par jour à l'inclusion et pendant les 10 premiers mois de l'ATUc et est passé à 250 mg deux fois par jour selon les données saisies dans le dernier formulaire de suivi complété en mars 2022.

Pour les 2 patients ayant effectué leur visite de suivi, les principales constantes cliniques et biologiques sont restées stables durant le suivi.

Au 20 septembre 2022, des fiches d'arrêt ont été reçues pour les 2 patients adultes. Les 2 patients 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 13 mois après l'inclusion dans l'ATUc. Ce patient a cependant temporairement arrêté crizotinib pendant la période de suivi, alors qu'il était en rémission complète et sans aucune intolérance au crizotinib, pour être inclus dans l'essai clinique NIVO-ALCO (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'ATUc.

3. Données de Pharmacovigilance

3.1. Sur la période considérée

Durant la période couvrant ce rapport, du 22 Décembre 2020 au 20 Septembre 2022, 1 patient a présenté des effets indésirables dont l'issue était fatale. Le rapporteur n'avait pas plus d'informations concernant le lien de causalité entre l'événement et le traitement (progression de la maladie).

3.2 En cumulé

Durant la période couverte par ce rapport, il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance nécessitant une mise à jour des documents de référence, comme le Company Core Data Sheet ou le Résumé des caractéristiques produit.

4. Conclusion

En conclusion, les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte d'extension ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque, favorable, de crizotinib 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.