

Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

XALKORI®

Résumé du rapport de synthèse n°4 (Période du 29 avril 2024 au 28 avril 2025)

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).

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.

Le 28 octobre 2022, l'AMM de XALKORI® a été étendue pour inclure le :

- Traitement des 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.
- Traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.

Depuis le 22 août 2024, l'autorisation de mise sur le marché de XALKORI® a été étendue pour introduire une nouvelle forme pharmaceutique (granules en gélules à ouvrir) associée à de nouveaux dosages (20, 50 et 150 mg), et d'inclure le traitement des patients pédiatriques atteints de TMI-ALK (+) ou de LAGC-ALK (+) âgés de plus d'un an. Les indications approuvées sont les suivantes :

- traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) systémique positif ou en rechute ou réfractaire
- traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 1 à < 18 ans) atteints d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire non résécable (TMI) positive au lymphome anaplasique (ALK) récurrente ou réfractaire

Le 27 décembre 2019, l'ANSM a émis une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) à l'intention de Pfizer pour XALKORI® 250 mg et XALKORI® 200 mg, gélules à usage oral, avec l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec une mutation de l'exon 14 c-met après au moins une ligne de doublet de traitement au platine avec ou sans immunothérapie ». Depuis la mise en place le 1er juillet 2022 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 portant la réforme de l'accès exceptionnel aux médicaments, le RTU est devenu un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique non satisfait, les données disponibles à ce jour issues des études cliniques (NCT02034981 et NCT02499614) sont en faveur d'une présomption d'efficacité de XALKORI.

2. Données recueillies

Ce rapport présente les données recueillies au cours de la période du 29 avril 2024 au 28 avril 2025 et les données recueillies depuis le début du CPC, soit du 29 avril 2021 (date de la première inclusion) jusqu'au 28 avril 2025 (date d'extraction).

a. Inclusions dans le CPC

Au cours de la période couverte par ce rapport, 11 nouvelles demandes ont été reçues.

Au total, 35 patients ont été inclus depuis le début du CPC afin d'être traités par XALKORI®. Sur les 35 patients inclus dans le CPC, 12 patients ont eu une visite de suivi. Ces patients ont été inclus dans 24 hôpitaux différents. Par ailleurs, nous avons reçu 15 fiches de fin de traitement (11 progressions, 2 décès, 1 effet secondaire et 1 décision du patient ou de la famille).

b. Caractéristiques démographique et clinique des patients

i. Données recueillies sur la période couverte par ce rapport

Parmi les 11 patients inclus sur la période couverte par ce rapport, la médiane d'âge à l'inclusion dans le CPC était de 72,0 ans (Q1-Q3 : 68,0 -75,0) et 72,7 % étaient des femmes. Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 10,3 mois (\pm 6,8) après le diagnostic.

Dix patients (90,9 %) étaient atteints d'un adénocarcinome, 1 patient (9,1 %) d'un carcinome épidermoïde. Un patient (9,1 %) avait un stade ayant un stade 3 au moment diagnostic et 10 patients (90,9 %) avaient un stade 4 au moment du diagnostic.

ii. Données cumulées depuis le début du CPC

Parmi les 35 patients inclus depuis le début du CPC, la médiane d'âge à l'inclusion dans le CPC était de 74,0 ans (Q1-Q3 : 67,0 -76,0) et 71,4 % étaient des femmes. Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 19,6 mois (\pm 21,7) après le diagnostic.

Trente et un patients (88,6 %) étaient atteints d'un adénocarcinome, 2 patients (5,7 %) d'un carcinome adéno-squameux et 2 patients (5,7 %) d'un carcinome épidermoïde. Trois patients (8,6 %) avaient un stade 2 au moment du diagnostic, 7 patients (20,0 %) avaient un stade 3 au moment diagnostic et 25 patients (71,4 %) avaient un stade 4 au moment du diagnostic.

Un patient a présenté une réduction de la dose de 500 mg par jour (2 x 250 mg) à 250 mg par jour en raison de la cytolysé hépatique et a arrêté le traitement par XALKORI® après 5,7 mois en raison de la progression de la maladie.

Un autre patient a présenté une réduction de la dose de 500mg par jour à 400mg par jour en raison d'une diarrhée de grade 3 au cours du suivi et a arrêté le traitement par XALKORI® après 2,7 mois en raison de la progression de la maladie.

c. Suivi des patients

Parmi les 35 patients inclus depuis le début du CPC, 12 patients avaient une fiche de suivi complétée. Parmi ces 12 patients, 1 patient a eu une réponse complète, 6 patients ont eu une réponse partielle, et 4 patients ont eu une stabilisation de la maladie.

La survie médiane sans progression était de 5,7 [1,4 – 8,0] mois.

3. Données nationales de Pharmacovigilance

3.1 Sur la période considérée

Au cours de la période de référence couvrant ce rapport, du 29 Avril 2024 au 28 Avril 2025, 19 cas ont été rapportés dont 12 cas graves et 7 cas non graves (initiaux et suivi) en France dans le cadre du CPC. Au total, sur ces 19 cas, 48 effets indésirables (EI) ont été rapportés, 19 EI inattendus (15 graves et 4 non graves) et 29 EI attendus (14 graves et 15 non graves).

Parmi les 12 cas graves, 3 cas d'évolution fatale et mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés :

- deux cas décrivant une progression tumorale d'évolution fatale ;
- un cas décrivant une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë mettant en jeu le pronostic vital.

Effets indésirable inattendus (PT) : 19

- *Graves (15)* : ulcère duodénal hémorragique, détérioration générale de l'état de santé, diarrhée infectieuse, infection à entérocoques, pneumonie, abcès sous-cutané, chute, lésion de la tête, hyperkaliémie, infarctus lacunaire, insuffisance rénale aiguë, trouble de la miction, rétention urinaire, dyspnée, hématome ;
- *Non graves (4)* : asthénie, douleur thoracique, détérioration générale de l'état de santé, dyspnée.

Effets indésirables attendus (PT) : 29

- *Graves (14)* : diarrhée, nausée, vomissement, lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, abcès rénal, intervalle QT prolongé à l'electrocardiogramme, faiblesse musculaire, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon non à petites cellules stade IV, progression tumorale maligne (3)
- *Non graves (15)* : diarrhée (3), dyspepsie, nausée, vomissement (2), infection, phosphatase alkaline sanguine augmentée, progression du néoplasme (6)

EI ayant conduit à un arrêt du traitement :

Au cours de la période de référence, 14 cas d'arrêts définitifs de traitement ont été rapportés.

Les causes d'arrêt sont les suivantes :

- Progressions tumorale (9 cas) ;
- Ulcère duodénal hémorragique (1 cas) ;
- Hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, infection à entérocoques, rétention urinaire et détérioration générale de l'état de santé (1 cas);
- Prolongation de l'intervalle QT à l'electrocardiogramme et diarrhée (1 cas) ;
- Intolérance digestive et décision du patient (1 cas) ;
- détérioration générale de l'état de santé et décision du patient (1 cas) .

Cas d'exposition pendant la grossesse/l'allaitement :

Au cours de la période de référence, aucun cas d'exposition pendant la grossesse/l'allaitement n'a été signalé.

Situations particulières avec ou sans EI :

Au cours de la période considérée, aucun cas ou situation particulière n'a été signalée.

3.2. Sur la période cumulative

Une modification des critères de recherche des cas de pharmacovigilance rapportés dans le cadre de ce CPC, a permis d'identifier des cas de pharmacovigilance rapportées lors des périodes antérieures

mais non pris en compte dans les rapports de synthèse correspondants. Ces nouveaux cas sont inclus dans la section relative aux données cumulatives du résumé du rapport de synthèse n°4.

Au cours de la période cumulative, du 29 Avril 2021 au 28 Avril 2025, 35 cas ont été rapportés dont 21 cas graves et 14 cas non graves (initiaux et suivi) en France dans le cadre du CPC. Au total, sur ces 35 cas, 101 effets indésirables (EI) ont été rapportés, 50 EI inattendus (36 graves et 14 non graves) et 51 EI attendus (22 graves et 29 non graves).

Parmi les 21 cas graves, 6 cas d'évolution fatale et mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés :

- Trois cas d'issue fatale rapportant une progression tumorale (2) et une pneumopathie interstitielle (1) ;
- Un cas de décès de cause inconnue ;
- Un cas décrivant une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë mettant en jeu le pronostic vital ;
- Un cas décrivant une hépatite fulminante, une thrombocytopénie, une insuffisance rénale et une éruption cutanée toxique mettant en jeu le pronostic vital et un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un épanchement pleural, un état de conscience altéré, une progression du néoplasme malin et un adénocarcinome du poumon stade IV d'évolution fatale.

Effets indésirable inattendus (PT) : 50

- *Grave (36)* : thrombocytopénie, insuffisance cardiaque congestive, ulcère duodénal hémorragique, décès, détérioration générale de l'état de santé, syndrome de réponse inflammatoire systémique, cytolysé hépatique (2), hépatite fulminante, lésion hépatique, diarrhée infectieuse, infection à entérocoques, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, choc septique, abcès sous-cutanée, chute, lésion de la tête, mort cellulaire, hyperkaliémie, hyponatrémie, progression du néoplasme malin, adénocarcinome du poumon stade IV, état de conscience altéré, infarctus lacunaire, insuffisance rénale aiguë, trouble de la miction, insuffisance rénale, rétention urinaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (2), dyspnée, épanchement pleural, toxicité pulmonaire, éruption cutanée toxique, hématome
- *Non graves (14)* : langue saburrale, asthénie (2), douleur thoracique, détérioration générale de l'état de santé, infection virale, bilirubine sanguine augmentée, protéine C-réactive augmentée, mort cellulaire, dyspnée, dyspnée d'effort, épanchement pleural, érythème, éruption maculo-papuleuse

Effets indésirables attendus (PT) : 51

- *Grave (22)* : neutropénie, diarrhée, nausée (2), vomissement, lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, insuffisance hépatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, abcès rénal, infection à staphylocoques, QT prolongé à l'électrocardiogramme, diminution de l'appétit, faiblesse musculaire, progression du néoplasme malin (3), progression du néoplasme, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon non à petites cellules stade IV, pneumopathie interstitielle (2)
- *Non graves (29)* : lymphopénie, vision trouble, diarrhée (5), dyspepsie, nausée, vomissement (2), œdème du visage, œdème, œdème périphérique (2), infection, phosphatases alcalines sanguines augmentées, progression du néoplasme (12)

EI ayant conduit à un arrêt du traitement :

En cumulé, 23 cas d'arrêts définitifs de traitement ont été rapportés :

Les causes d'arrêts sont les suivantes :

- Progression tumorale (13 cas) ;
- Pneumopathie interstitielle (2 cas) ;
- Prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et diarrhée (1 cas) ;
- Ulcère duodénal hémorragique (1 cas) ;

- Hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, infection à entérocoques, rétention urinaire et détérioration générale de l'état de santé (1 cas) ;
- Intolérance digestive et décision du patient (1 cas) ;
- Détérioration générale de l'état de santé et décision du patient (1 cas) ;
- Insuffisance rénale (1 cas) ;
- Lésion hépatique (1 cas) ;
- Hépatite fulminante, thrombocytopénie, insuffisance rénale et éruption cutanée toxique (1 cas).

Cas d'exposition pendant la grossesse/l'allaitement :

En cumulatif, aucun cas d'exposition pendant la grossesse/l'allaitement n'a été signalé.

Situations particulières avec ou sans EI :

En cumulatif, aucun cas ou situation particulière n'a été signalée.

4. Conclusion

Les données recueillies dans le cadre du CPC entre le 29 Avril 2021 et 28 Avril 2025 ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du crizotinib dans cette indication. L'évaluation de l'efficacité en vie réelle du crizotinib est cependant fortement limitée par le manque de données de suivi à date.