

Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)
XALKORI®
Résumé du rapport de synthèse n°3
(Période du 29 avril 2023 au 28 avril 2024)

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.

Depuis 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.

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 ».

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 2023 au 28 avril 2024 et les données recueillies depuis le début du CPC, soit du 29 avril 2021 (date de la première inclusion) jusqu'au 28 avril 2024 (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, 24 patients ont été inclus depuis le début du CPC afin d'être traités par XALKORI®. Sur les 24 patients inclus dans le CPC, 6 patients ont eu une visite de suivi. Ces patients ont été inclus dans 18 hôpitaux différents. Par ailleurs, nous avons reçu 6 fiches de fin de traitement (5 progressions et 1 décès).

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 75,0 ans (Q1-Q3 : 70,0 -78,0) et 72,7 % étaient des femmes. Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 22,2 mois (\pm 30,1) après le diagnostic.

Neuf patients (81,8 %) étaient atteints d'un adénocarcinome, 2 patients (18,2 %) d'un carcinome adénoquameux. Un patient (9,1 %) avait un stade 2 au moment du diagnostic, 3 patients (27,3 %) avaient un stade 3 au moment diagnostic et 7 patients (63,6 %) avaient un stade 4 au moment du diagnostic.

ii. Données cumulées depuis le début du CPC

Parmi les 24 patients inclus depuis le début du CPC, la médiane d'âge à l'inclusion dans le CPC était de 74,5 ans (Q1-Q3 : 67,0 -77,0) et 70,8 % étaient des femmes. Les patients ont été inclus dans le CPC en moyenne 23,9 mois (\pm 24,8) après le diagnostic.

Vingt et un patients (87,5 %) étaient atteints d'un adénocarcinome, 2 patients (8,3 %) d'un carcinome adénoquameux et 1 patient (4,2 %) d'un carcinome épidermoïde. Trois patients (12,5 %) avaient un stade 2 au moment du diagnostic, 6 patients (25,0 %) avaient un stade 3 au moment diagnostic et 15 patients (62,5 %) 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 cytolyse hépatique et a arrêté le traitement par XALKORI® après 5,7 mois en raison de la progression de la maladie.

c. Suivi des patients

Parmi les 24 patients inclus depuis le début du CPC, 6 patients avaient une fiche de suivi complétée. Parmi ces 6 patients, 1 patient a eu une réponse complète et 5 patients ont eu une réponse partielle. 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 2023 au 28 avril 2024, 8 cas patients ont été rapporté dont 2 cas graves et 6 cas non graves (initiaux et suivi) en France dans le cadre de la CPC. Au total, sur ces 8 cas, 10 effets indésirables (EI) ont été rapportés, 3 EI inattendus (2 graves et 1 non grave) et 7 EI attendus (tous non graves).

Parmi les 2 cas graves rapportés, 1 cas concernait un décès de cause inconnue, considéré comme non-relié au crizotinib par le rapporteur, mais considéré comme relié par Pfizer.

Effets indésirables inattendus (PT) : 3

- Graves (2) : Décès (1) ; Pneumonie (1)
- Non graves (1) : Dyspnée (1)

Effets indésirables attendus (PT) : 7

- Grave : 0
- Non graves (7) : œdème (1), progression de la maladie (5), usage hors AMM (correspond à l'usage du crizotinib dans ce CPC).

- El ayant conduit à un arrêt du traitement :

Au cours de la période de référence, 4 cas d'arrêts définitifs de traitement en raison d'une progression tumorale ont été rapporté.

L'issue de ces EI était inconnue chez ces 4 patients.

- 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. En cumulé

En cumulé, du 29 avril 2021 au 28 avril 2024, 10 cas patients ont été rapporté dont 3 cas graves et 7 cas non graves (initiaux et suivi) en France dans le cadre du CPC. Au total, sur ces 10 cas reliés, 16 effets indésirables ont été rapportés, 6 EI inattendus (2 non graves et 4 graves) et 10 attendus (9 non graves et 1 grave) avec le crizotinib.

Parmi les 3 cas graves, 1 cas concernait un décès de cause inconnue (cas survenu sur la période du 29 avril 2023 au 28 avril 2024).

Effets indésirable inattendu (PT) : 6

- Graves (4) : Décès (1) ; Pneumonie (1), cytolyse hépatique (1), mort cellulaire (1)
- Non graves (2) : Dyspnée (1), Dyspnée d'effort (1)

Effets indésirables attendus (PT) : 10

- Grave (1) : Neutropénie (1),
- Non graves (9) : œdème (1), progression de la maladie (6), diarrhée (1), usage hors AMM (1).

- EI ayant conduit à un arrêt du traitement :

En cumulé, 5 cas d'arrêts définitifs de traitement ont été rapporté.

Dans 4 cas le traitement a été arrêté en raison d'une progression tumorale et pour un cas en raison d'une cytolyse hépatique.

L'issue de ces EI était inconnue chez ces 5 patients.

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

En cumulatif, aucun cas d'exposition pendant la grossesse/d'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 2024 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.