



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

9 JUILLET 2020

larotrectinib
VITRAKVI 25 et 100 mg, gélule
VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute.

Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI (larotrectinib) à la prise en charge usuelle de ces patients dans un délai maximum de 12 mois ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations en pédiatrie incluses dans l'AMM et chez l'adulte dans l'ensemble des tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) :

- au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données, dans la prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK représentent un groupe hétérogène de tumeurs, tant chez l'adulte que chez l'enfant. A ce jour, la fréquence de la fusion n'est pas connue avec précision. Schématiquement, cette fréquence est faible (de 0,5% à 1%) dans des cancers fréquents (ex : cancer du poumon, de la prostate, du colon, du sein) et dans les tumeurs du SNC alors que cette fréquence est élevée (> 80%) pour certains cancers rares, par exemple chez l'adulte le cancer des glandes salivaires de sous-type MASC - Mammary Analogue Secretory Carcinoma, le cancer du sein sécrétoire, et chez l'enfant, le fibrosarcome infantile.

Actuellement, la valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK 1, 2 ou 3 des cancers solides n'est pas connue et l'Assurance maladie finance la recherche de la fusion uniquement par IHC, mais pas par NGS ni par RT-PCR. Les plateformes de biologie moléculaire des CHU et CLCC le font à la demande. Dans certaines tumeurs rares, la détection de cette anomalie fait partie intégrante du diagnostic notamment pour le fibrosarcome infantile.

Place du médicament

En pédiatrie, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion NTRK.

Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase I/II et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place limitée dans la prise en charge pédiatrique :

- des fibrosarcomes infantiles avec fusion NTRK en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, traitement de référence depuis plusieurs décennies et d'impossibilité de chirurgie non mutilante, pour éviter l'exposition à une chimiothérapie intense, et pour les exceptionnelles formes métastatiques réfractaires ou en rechute ;
- des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion NTRK en cas d'échec des traitements standards, pour les tumeurs réfractaires ou en rechute.

Il convient d'indiquer que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par VITRAKVI (larotrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

La Commission préconise que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'encadrer la place restreinte de VITRAKVI (larotrectinib) dans la stratégie thérapeutique.

Dans les autres situations incluses dans le périmètre large de l'AMM et au regard des données disponibles fondées sur 3 études de preuve de concept de phase I, I/II et II non comparatives qui sont insuffisantes pour soutenir l'intérêt clinique de VITRAKVI (larotrectinib) et ce, dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, malgré le besoin médical pouvant être non couvert notamment en situation de recours.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr